

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 792

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

Peng, Thong THOR

Né le 6 juin 1926, à Kompong-Cham (Cambodge)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1958

LA THALASSÉMIE AU CAMBODGE

Président : M. GALLIARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

Peng, Thong THOR

Né le 6 juin 1926, à Kompong-Cham (Cambodge)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1958

LA THALASSÉMIE
AU CAMBODGE

Président : M. GALLIARD, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FALIVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	DE GENNES (L.)
	MOREAU (R.)
	BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

	MM.
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail :	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie . . .	LHERMITTE (F.) { GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique . . .	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSEY (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique . . .	{ MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Bactériologie . . .	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophtalmologie . .	{ BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie . . .	JUDET (R.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie . . .	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- Syphiligraphie . .	DUPERRAT (F.)	Parasitologie . . .	{ BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.) ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)	Pathologie chirurgicale . . .	
Histologie	{ COUJARD (R.) N... N...		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses . . .	BASTIN (R.)		
Médecine légale . .	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale . .	{ LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Neuro-chirurgie . .	DAVID (M.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)	Pharmacologie . .	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo-	
	LAMOTTE (M.)	Phthisiologie . .	KREIS (B.)
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	MACREZ (Cl.)	Psychiatrie	
	MILLIEZ (P.)	infantile	MICHAUX (L.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	PERRAULT (M.)	Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	RAMBERT (P.)		CHAPUT (Mme A.)
	ROYER (P.)	Thérapeutique . .	CHASSAGNE (P.)
Pédiatrie	THIEFFRY (St.)	Urologie	KUSS (R.)
	TURIAF (J.)		
	WOLFROMM (R.)		
	N...		
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique	
	HUGUIER (J.)	obstétricale . . .	MAYER (M.)
	LÉGER (L.)	Clinique	
	PADOVANI (P.)	ophthalmologique	OFFRET (G.)
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique	
	DREYFUS (Gilbert)	pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique	
	KOURILSKY (R.)	psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique neurologique . .	MARCHAL (G.)		
	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires } Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LEURS MAJESTES
LE ROI ET LA REINE DU CAMBODGE

*En hommage de notre profonde et
déférée vénération.*

A SON ALTESSE ROYALE
SAMDECH PREAH NORODOM SIHANOUK UPAYUVAREACH

*En hommage de notre fidélité
indéfectible.*

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA GRAND-MERE

A MON PERE

*A qui je dois tant.
Trop faible témoignage de mes sentiments filiaux.*

A Y LUN

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

*Dont la confiance et l'esprit de sacrifice m'ont apporté un soutien moral des plus réconfortants.
Tendresse et affection.*

A MA THEVY ET A MON PHAUKOL

A MES SŒURS ET FRÈRES

A MES BELLES-SŒURS ET BEAUX-FRÈRES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GALLIARD

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MON MAITRE LUCIEN BRUMPT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a guidé magistralement
dans l'élaboration de notre thèse et
nous a si généreusement fait bénéfi-
cier du fruit de ses recherches person-
nelles.*

*Nous lui exprimons ici toute notre
gratitude respectueuse et profonde et
notre sincère affection.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREAU

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a réservé un accueil bien-
veillant dans son service.*

Hommages et reconnaissance.

A MONSIEUR P.-M. DE TRAVERSE

Chef de Laboratoire de la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a éclairé de toute son
expérience personnelle en biochimie
médicale tout au long de notre travail
et nous a témoigné la plus grande
sympathie.*

*Qu'il trouve ici l'expression de
notre vive reconnaissance.*

A MADEMOISELLE M.-L. COQUELET

Assistante à l'Institut de Biologie

*Qui nous a gracieusement prêté son
concours dans le domaine technique.*

A MADEMOISELLE MONIQUE JOURNES

*Qui nous a si aimablement aidé
dans les travaux de laboratoire.*

A SON EXCELLENCE LE DOCTEUR NGO-HOU

*Qui nous a toujours accordé de
bienveillantes attentions.*

*En témoignage de notre vive gra-
titude et de notre sincère affection.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. MEYNARD

Directeur de l'Ecole Royale de Médecine de Phnom-Penh
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Dont l'intérêt porté à nos études
médicales est important et sincère.*

*En témoignage de notre profonde
reconnaissance.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A LA FACULTE DE MEDECINE DE PHNOM-PENH

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Expression de gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FILLIOZAT

Professeur au Collège de France
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu intégrer ce travail
aux activités de l'Ecole Française
d'Extrême-Orient.*

*En témoignage de remerciements
respectueux.*

AU SERVICE DE L'AIDE TECHNIQUE
ET ECONOMIQUE FRANÇAISE

*En reconnaissance de l'aide maté-
rielle qu'elle nous a apportée dans nos
études en France.*

CHAPITRE I

HISTORIQUE

COOLEY, WITWER et PEARL LEE furent les premiers, en 1925, à attirer l'attention sur une anémie érythroblastique rencontrée chez des sujets d'origine méditerranéenne et qui, à leur avis, devait être distinguée du grand groupe des « anémies spléniques ».

Ils décrivirent, en 1927, 7 cas — dont 5 trouvés uniquement chez les enfants d'émigrés italiens, grecs et syriens et 2 autres chez une jeune Anglaise et une mulâtre. Mais plus tard ils retranchèrent de leur statistique les deux derniers qui leur semblaient moins caractéristiques, étant donné leur histoire raciale et l'évolution ultérieure de l'affection. Ceci montrait la difficulté du diagnostic précis de la maladie et sa distinction avec les différentes anémies, notamment l'ictère hémolytique familial.

En 1925, un autre aspect de la maladie fut décrit, en Italie, par RIETTI (1925-1937), puis complété par GREPPI (1928) et MICHELI (1929). Ces auteurs rattachèrent cette anémie — dont la particularité est la résistance globulaire augmentée — à l'ictère hémolytique constitutionnel.

Les travaux de J. CAMINOPÉTROS, par la suite, rendirent plus aisé le diagnostic de la maladie de Cooley, par la mise en évidence de l'importance primordiale de l'augmentation de la résistance globulaire. En effet, celle-ci est généralement diminuée dans l'ictère hémolytique familial, et normale ou légèrement diminuée dans les autres anémies de l'enfant.

Jusqu'alors les cas observés par COOLEY ainsi que par d'autres, intéressaient particulièrement des sujets originaires des régions méditerranéennes. C'est pour cette raison que WHIPPLE et BRADFORD, de l'Amérique du Nord, proposèrent le nom d'anémie « méditerranéenne ou thalassémie » à la maladie.

En Argentine, VELASCO et BIANCO et leurs collaborateurs avaient aussi rencontré des cas analogues uniquement chez des enfants italiens.

J. CAMINOPÉTROS, en 1927, étudia, dans toute la Grèce, 42 cas typiques (les premiers en Europe). Par ailleurs, l'auteur en rapporta encore 34 autres en 1938.

CASTAGNARI, en 1933, aurait observé le premier cas en Italie et depuis, de nombreux autres furent rencontrés par divers auteurs.

En France, PEHU, NOVE-JOSSERAND et NOËL présentèrent à l'Académie de Médecine 2 observations de 2 cas concernant deux fillettes, sœurs nées de parents sardes.

Si le caractère racial de la maladie était devenu évident du fait que tous les sujets atteints rencontrés en Suisse, en Autriche, en Angleterre et en Afrique du Nord étaient uniquement d'origine soit grecque, soit italienne, son caractère héréditaire n'était pas encore apparu à l'époque. COOLEY, déjà en 1927, avait pensé que cette anémie était congénitale. Cependant, malgré sa fréquence dans certaines familles, il émit un doute sur son caractère héréditaire du fait que les malades mouraient avant la puberté et que, à son avis, ils ne pouvaient transmettre l'affection.

En 1937, pour la première fois, on observa que des parents et des frères ou sœurs des malades atteints d'anémie de Cooley présentaient une anémie légère, mais de même type.

Dans quelques cas, ANGELINI remarqua chez des parents et frères apparemment en bonne santé une résistance globulaire augmentée des hématies. Et de son côté CAMINOPÉTROS, en 1938, confirma cette observation en s'appuyant sur des enquêtes familiales portant sur trois générations. Il montra que les ascendants et les collatéraux des malades, s'ils étaient apparemment sains ou porteurs d'anémie bénigne, présentaient certains des caractères essentiels de la maladie.

Deux ans plus tard, une forme légère d'anémie hypochrome microcytique, résistant au fer, avec polyglobulie, taux d'hémoglobine abaissé, résistance globulaire augmentée et anarchie dans la morphologie des hématies, fut décrite par WINTROBE, DAMESHEK et STRAUSS dans des familles italiennes.

Les relations génétiques entre cette anémie légère et la maladie de Cooley ne furent pas encore confirmées mais déjà une telle éventualité fut envisagée à cette époque.

Tout en montrant que le sang des parents des malades atteints d'anémie de Cooley présentait des anomalies identiques à celles qu'il avait décrites précédemment, WINTROBE, en 1942, confirma les observations d'ANGELINI et de CAMINOPÉTROS sur l'augmentation de la résistance globulaire.

Entre la maladie de Cooley et l'anémie légère, DAMESHEK, en 1942-1943, put isoler plusieurs formes de sévérité intermédiaire qui se rencontraient chez des parents et des frères des sujets atteints de thalassémie. Ainsi étaient confirmés les travaux antérieurs.

SMITH, en 1943, relata aussi des faits analogues.

Cependant, il fallut attendre VALENTINE et NEEL en 1944 pour que l'aspect héréditaire de la maladie prît toute son importance. Etudiant une statistique d'après tous les cas décrits dans la littérature, ils formulèrent l'hypothèse que l'anémie bénigne était une forme de thalassémie résultant de l'hétérozygotisme pour un facteur, qui, à l'état homozygote, donnait la thalassémie pure avec toutes ses conséquences.

Alors, ils suggérèrent l'emploi des termes thalassémie majeure pour la forme homozygote et thalassémie mineure pour l'hétérozygote qui correspondait à la maladie de Rietti-Greppi-Micheli.

Mais la classification des formes de la maladie ne fut pas fixée pour autant; car les autres auteurs, selon qu'ils s'appuyaient sur la clinique ou la génétique, en adoptèrent d'autres différentes.

Les Italiens, comme SILVESTRONI, BIANCO et GATTO, démontrèrent qu'il existait des sujet sains, porteurs d'une anomalie hématologique constitutionnelle, la microcytémie. Et de tels sujets pouvaient descendre des malades atteints de thalassémie mineure ou de maladie de Cooley. Ainsi fut décrite une troisième forme clinique, la thalassémie minime (porteurs apparemment sains de microcytémie).

SINGER alla encore plus loin et divisa la thalassémie pure en cinq formes cliniques.

La thalassémie, essentiellement méditerranéenne à l'origine, voit son aire de dispersion considérablement augmentée, du fait de la multiplication des observations. Tout d'abord, la répartition était la suivante : en Italie méridionale dans la vallée du Pô, en Grèce, en Afrique du Nord, en Corse. On en trouve aussi en Syrie, en Palestine, en Turquie, en Egypte et en Bulgarie;

mais dans ces derniers pays la fréquence n'est pas connue. L'affection est rare en Espagne et au Portugal et exceptionnelle en Yougoslavie (Macédoine exceptée).

* *

Tandis que les observations faites en Europe, en Amérique, en Océanie portaient uniquement sur des sujets d'origine méditerranéenne, peu à peu on relève des cas autochtones ailleurs : En Iran, aux Indes, à Ceylan, en Chine et en Thaïlande. Pour expliquer cette large diffusion, ORSINI et BADETTI avancèrent que cette tare serait propre au groupement des dolichocéphales bruns (complexe méditerranéen de Nallas). La présence, chez les Thaïlandais serait due au fait que ces derniers appartiennent à la race gréco-mongole, résultant d'un métissage entre les Mongols et les Blancs du groupe des dolichocéphales bruns.

Mais, récemment, L.C. BRUMPT put examiner de nombreux cas au Nord-Vietnam et au Cambodge. Et il apparut que la population ayant subi un métissage chinois était particulièrement touchée par la thalassémie. En effet, au Cambodge, les sujets atteints étaient tous des Sino-Cambodgiens. Cet auteur proposa même de repousser l'origine de cette hémopathie constitutionnelle en Chine et d'abandonner le nom de thalassémie pour celui de sinémie ou de mongolémie.

Un nouveau pas fut franchi quand SINGER et ses collaborateurs, en 1951, purent noter la présence, chez des sujets atteints d'anémie de Cooley, d'une hémoglobine alcalino-résistante. Ce fait avait déjà été observé par VECCHIO et d'autres auteurs italiens en 1946. Cette hémoglobine alcalino-résistante fut également décelée chez certains des parents et des collatéraux des malades.

Un autre événement non moins important vint aussi marquer l'histoire de la maladie de Cooley en 1945. En effet, la découverte de l'association entre la thalassémie et une hémoglobine pathologique contribua beaucoup à éclaircir le problème génétique des hémopathies constitutionnelles.

SILVESTRONI et BIANCO découvrirent le premier cas d'association de thalassémie et d'hémoglobine S. Ils trouvèrent, chez un malade de race blanche d'origine méditerranéenne, la déformation falciforme des hématies associée à des stigmates de thalassémie mineure. Ils donnèrent à cette affection le nom de micro-drépanocytose. Les Anglo-Saxons l'appelèrent « sickle cell

thalassemia disease ». En Amérique, notons les travaux de POWEL, NEEL et leurs collaborateurs sur ce sujet.

La micro-drépanocytose résulte d'une double hétérozygotie pour le gène responsable de l'hémoglobine S et celui de la thalassémie.

Par la suite, d'autres associations furent connues : thalassémie-hémoglobine C, thalassémie-hémoglobine E, thalassémie-hémoglobine G. En général, l'hémoglobinoïse combinée à la thalassémie donne un syndrome anémique grave qui ne doit pas normalement se rencontrer dans l'état hétérozygote. Nous reviendrons plus longuement sur cette question quand nous parlerons de l'interaction entre l'hémoglobine E et la thalassémie. Cette dernière hémoglobine nous intéresse particulièrement étant donné sa fréquence au Cambodge récemment constatée par BRUMPT, DE TRAVERSE et COQUELET.

Il est aussi intéressant de remarquer que c'est la présence de forme grave chez les hétérozygotes thalassémiques qui fut le point de départ de la découverte de l'hémoglobine E. En effet, pour la première fois, SINGER, ITANO et BERGREN trouvèrent, chez un sujet d'ascendance guatémalo-indo-méditerranéenne, une anémie atypique. L'examen électrophorétique mit en évidence la présence d'hémoglobine F et d'une nouvelle hémoglobine qu'ils désignèrent, par la suite, par la lettre E.

En Thaïlande, MINNICH, CHONGCHARECONSUK et CHERNOFF furent aussi surpris par l'aspect clinique grave, identique à celui de la thalassémie majeure des enfants dont l'un des parents était apparemment sain. Le sang de ces enfants révéla aussi, à la migration électrophorétique, la présence d'hémoglobine E.

En 1955, au Cambodge, L.C. BRUMPT rencontra cette association thalassémie-hémoglobine E dans une famille sino-cambodgienne. Elle amena aussi le même auteur à rechercher systématiquement la fréquence de l'hémoglobine E dans la population cambodgienne et dans d'autres races asiatiques.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE

Malgré l'abondance des travaux, la classification des formes de l'anémie de Cooley est encore loin d'être satisfaisante. L'existence de toute une série d'états intermédiaires entre l'anémie microcytique constitutionnelle et la microcytémie (thalassémie minime) ne permet pas d'admettre facilement qu'elles constituent deux affections différentes. Par contre, une différence nette et constante des symptômes hématologiques et cliniques distingue la thalassémie majeure de sa forme mineure. C'est pour cette raison que dans ce travail, nous nous contenterons de procéder aux descriptions cliniques de ces deux principales formes.

I. - THALASSÉMIE MAJEURE

C'est une affection grave se manifestant dès la première enfance, vers l'époque de la dentition.

Les signes généraux consistent en une pâleur subictérique discrète des téguments et des conjonctives avec apathie, asthénie et inappétence.

La croissance est entravée. En général, ce retard de développement somatique ne s'accompagne pas de déficience mentale ou intellectuelle.

A. — EXAMEN DU MALADE

TÊTE :

Le faciès du sujet a un aspect particulier : le front en tour, le nez concave avec affaissement de la racine, les yeux écartés,

les pommettes saillantes, la mâchoire supérieure très élargie, spécialement à la partie inférieure, de sorte que la lèvre supérieure est entrouverte, laissant à découvert les dents.

La figure apparaît ainsi aplatie et élargie, les narines dilatées, le nez raccourci, le crâne augmenté de volume surtout au niveau des bosses pariétales et frontales : à l'inspection ou à la palpation, le crâne en selle apparaît sur un sujet rasé.

Parfois, ces déformations sont plus discrètes et moins caractéristiques, pouvant même passer inaperçues. Elles se réduisent au repli de la paupière supérieure (épicanthus) et à l'obliquité de la fente palpébrale de dehors en dedans de type mongolique.

Le syndrome anémique apparaît au niveau de la face, soit sous forme de pâleur, soit sous forme de subictère discret des téguments et des conjonctives. Le remaniement pigmentaire de la peau est net et constitué par des zones mélaniques et achromiques.

Les cheveux sont devenus fins, soyeux et fragiles. Ils sont décolorés.

Il est intéressant de noter que la langue est absolument normale, ce qui n'est pas le cas dans certaines autres anémies.

THORAX :

Le périmètre thoracique est petit. Il y a un contraste frappant entre la tête énorme et la petitesse du corps.

Les manifestations cardiaques dans la thalassémie sont constantes comme dans toute anémie importante. LÉONE et BASCIU, en 1951, ont consacré un important travail à cette question.

Le retentissement de l'affection sur le cœur se traduit en général par les divers symptômes classiques : dyspnée d'effort, palpitation, tachycardie, arythmie, parfois souffle anémique.

Le cœur est hypertrophié. Cette cardiomégalie se manifeste le plus souvent seulement à l'examen radiologique. A un stade avancé de la maladie les signes cardiaques peuvent évoluer vers une défaillance myocardique. Le gros cœur peut occuper une grande partie du thorax, d'autant plus que la rate et le foie, tellement augmentés de volume, poussent le diaphragme vers le haut et compriment ainsi la cage thoracique. Celle-ci est devenue très étroite.

ABDOMEN :

Le ventre est très gros, et la lordose lombaire donne au malade l'attitude d'une femme enceinte. Cette augmentation de volume de l'abdomen est souvent le symptôme qui décide la famille à consulter.

La splénomégalie est précoce et constante. La rate, énorme, dépasse largement l'ombilic. Elle est dure et indolore. Elle reste lisse et régulière avec les bords nets et les contours normaux. Son pôle inférieur peut parfois atteindre la fosse iliaque gauche. Son évolution dans le petit bassin est susceptible de provoquer diverses complications par compression mécanique.

L'hépatomégalie est toujours secondaire à la splénomégalie. Bien qu'elle soit moins importante, le bord inférieur du foie atteint souvent l'ombilic. On peut fréquemment observer des manifestations hépatiques ou hépato-biliaires, qui parfois, se compliquent de cirrhose grave. Contrairement à ce qui se produit dans la maladie de Minkowski-Chauffard, la lithiase biliaire est exceptionnelle.

En général, il n'y a pas de circulation collatérale, ni d'ascite, sauf à un stade tardif.

MEMBRES :

Les membres sont graciles et courts. Les ongles sont normaux, différents de ceux des chlorotiques. Les ulcères de jambe sont exceptionnels.

B. — ALTERATIONS OSSEUSES

Les manifestations osseuses sont toujours postérieures aux modifications hématologiques. NAITANA consacre un important rapport aux altérations du squelette en se basant sur ses cas personnels et sur la littérature, italienne surtout.

D'après PIZON, ces altérations seraient constituées par la résorption osseuse régulière associée à quelques manifestations d'hyperostose.

Le crâne est volumineux et déformé. Les saillies accentuées surtout au niveau des bosses frontales et pariétales, lui donnent une silhouette ensellée.

A la radiographie, on voit l'aspect caractéristique du crâne en « poils de brosse », les os de la voûte crânienne présentent une synostose précoce de la suture. Tandis que la table externe est presque effacée par une raréfaction granuleuse ou micro-aréolaire, la table interne reste intacte. Le processus de raréfaction se limite seulement à la voûte et, au contraire, les os de la base, frontal, selle turcique, mastoïde, apophyses zygomatiques, présentent une structure condensée par hyperostose modérée.

L'image en « poils de brosse » s'accroît avec l'évolution de la maladie.

Les os longs présentent un notable élargissement du canal médullaire avec renflement en massue des extrémités métaphysaires où prédominent des altérations d'aspect spongieux ou micro-aréolaire. La corticale excessivement amincie et réduite à un trait de crayon n'est pas rompue.

Fréquemment, de fines stries perpendiculaires en barbes de plumes sont visibles au niveau du tibia et du fémur.

Les cartilages de conjugaison, beaucoup plus minces que l'âge ne le voudrait, sont respectés. Ils persistent longtemps après le délai normal de l'ossification.

Les os courts ont une structure poreuse ou même pseudokystique et des extrémités agrandies.

Les os plats, parsemés de plages non délimitées, ont une apparence particulièrement spongieuse, micro-aréolaire ou réticulaire.

Les vertèbres sont aplaties, leur corps est éclairci par une exagération de la maille trabéculaire plus ou moins régulière et plus ou moins longue.

Les côtes, également poreuses, présentent une image particulière d'élargissement en spatule à leurs extrémités vertébrales.

Il est à remarquer que malgré la raréfaction osseuse avec corticale très amincie, les fractures pathologiques sont rares.

A propos des altérations osseuses, L.C. BRUMPT, lors de ses études sur la thalassémie au Cambodge a conseillé entre autres techniques, la radiographie d'une seule main de face, pour le dépistage de la maladie. Sur de tels clichés on peut voir de petites lacunes caractéristiques évoquant les grains de riz des porcelaines chinoises.

C. — SYNDROME NEURO-HEMOLYTIQUE

Le syndrome neurologique n'est pas constant dans la thalassémie. Certains auteurs le considèrent comme une tare évidente associée à l'anémie de Cooley. DAVISON et WECHSLER auraient décrit le premier exemple d'une telle association qui concerne un enfant atteint d'anémie de Cooley avec syndrome pyramidal et importantes lésions du striatum et du palladium de type Wilsonien, constatées à l'autopsie.

GIRAUD, CAZAL et LATOUR ont étudié une famille dans laquelle 5 membres étaient atteints de thalassémie mineure et 3 autres de dégénérescence spino-cérébelleuse; ils ont pu ainsi apporter une preuve nette des liens entre la thalassémie et certains syndromes neurologiques.

Toutes ces constatations confirment les observations de PORTIER, NATTER, BARRÉ et MASSONNAT. Ces derniers auteurs ont fait une étude systématique, E E G et pneumo-encéphalographique de tous leurs malades atteints de thalassémie. Ils ont remarqué qu'un syndrome neurologique ou des troubles psychiques sont souvent associés à l'anémie de Cooley ou alternent avec elle dans une même famille. En outre, ces auteurs ont pu mettre en évidence, en dehors de toute anomalie neuro-psychique cliniquement décelable, des images d'atrophie cérébrale localisée ou diffuse à l'E E G et à l'examen pneumo-encéphalographique.

Il est intéressant de noter que les syndromes neuro-hémolytiques ont été observés surtout dans la thalassémie mineure et qu'il n'existe aucune proportionnalité entre l'importance de l'anémie et la gravité des troubles nerveux.

D. — HEMATOLOGIE

a) EXAMEN DU SANG

L'anémie est constante et assez variable.

- Globules rouges entre 1.000.000 et 3.500.000;
- Hémoglobine toujours diminuée;
- Valeur globulaire généralement inférieure à l'unité;
- Volume moyen des hématies diminué;

— Diamètre moyen diminué (hémodiffractomètre de Tzanck et Bessis);

— Concentration de l'Hb dans l'hématie (M C H C basse).

En somme, l'anémie est hypochrome et microcytique.

b) LAME COLOREE

ERYTHROBLASTOSE

Elle est variable selon la période d'évolution (comprise entre 1 et 100.000).

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES

Anisocytose :

La taille des globules rouges est très inégale. Le diamètre varie entre 2 à 3μ pour des microcytes et 10 à 11μ pour des macrocytes.

L'anisocytose est plus nette que dans n'importe quelle autre anémie.

Poïkilocytose :

Les formes des hématies sont irrégulières. Elles réalisent des aspects divers : forme en poire, en raquette, en virgule, en feuille : acanthocytes, bactériocytes, ovalocytes et quelques microsphérocytes.

Le fait particulier à la thalassémie est le contraste entre cette extrême poïkilocytose et un nombre d'hématies modérément diminué.

Microcytose :

FRONTALI, le premier, pratiquant des mesures de VGM, a montré qu'il était régulièrement diminué. Mais ce sont surtout SILVESTRONI et BIANCO qui ont souligné l'intérêt de la microcytose tout en mettant en évidence l'existence de la microcytémie chez les porteurs sains du gène thalassémique.

En 1948, LÉONARDI, CARCASSI, DETTORI et PINO soutiennent que le VGM peut être normal ou même augmenté, tout en admettant que la microcytose est habituelle dans la thalassémie.

Leptocytose :

Les globules rouges ont un aspect aplati. CAZAL, en 1951, accorde à cette platicytose une grande importance et la considère comme le stigmate morphologique fondamental.

Cellules en cible :

DAMESHEK a voulu faire de la présence dans le sang des thalassémiques, de cellules en cible ou en cocarde, le signe pathognomonique de la maladie.

Actuellement, cette opinion n'est plus admise, car bien qu'elle soit fréquente dans l'anémie de Cooley, cette anomalie peut aussi se rencontrer dans d'autres circonstances : hémoglobinoses C, D, E, anémies nutritionnelles, anémies palustres, maladies hépatiques, etc...

D'après L.C. BRUMPT, bien plus que les cellules en cible, le symptôme caractéristique de la thalassémie est l'anisocytose et la poikilocytose importante.

Polychromatophilie :

La répartition du pigment des hématies se fait d'une façon très inégale. CAZAL signale l'existence à côté des cellules très pâles et de grande taille, de petites cellules de coloration normale.

c) COLORATION VITALE

— *Réticulocytes et corps de Heintz* : Dans le sang coloré au bleu de crésyl, on note la présence de réticulocytes plus nombreux que chez le normal et de corps de Heintz.

d) LEUCOCYTES ET PLAQUETTES

Le nombre des globules blancs n'est généralement pas très augmenté. Il varie entre 9.000 et 20.000 environ. Ce sont les polynucléaires qui prédominent et, en particulier, les éosinophiles (*).

Le nombre des plaquettes n'est pas modifié. La crase sanguine est normale, ainsi que le temps de saignement et le temps de coagulation. Le signe du lacet est négatif.

e) MYELOGRAMME

L'hyperplasie érythroblastique médullaire est évidente à l'examen de la moelle. La série rouge prédomine fortement sur la série blanche (300 à 600 éléments rouges contre 100 cellules blanches), on rencontre surtout des érythroblastes basophiles dont le pourcentage est très augmenté par rapport aux polychro-

(*) Thèse de S. MAZIDJOGHLOU, Paris, 1938.

matophiles et aux acidophiles. L.C. BRUMPT conseille de pratiquer la ponction médullaire au niveau de la crête iliaque pour les raisons suivantes : les accidents que peut provoquer la ponction sternale sont très graves, étant donné d'une part l'intense ostéoporose et d'autre part la position anormale du gros cœur dans une cage thoracique très étroite. A ce sujet, L.C. BRUMPT a rapporté un accident arrivé au Nord-Vietnam. Une ponction sternale, faite avec une aiguille trop longue sur un sujet thalassémique, a provoqué la mort du malade par blessure cardiaque. En effet, l'aiguille, sans être poussée trop fort, a traversé toute l'épaisseur du sternum, qui est très fragile du fait de l'ostéoporose, et a blessé le cœur hypertrophié, probablement au niveau de l'oreillette droite.

f) SPLENOGRAMME

Il donne l'aspect d'une rate érythroblastique et myéloïde. Toute l'hématopoïèse des séries rouges est en hyperactivité. Il est assez différent de celui de la rate macrophagique de l'ictère hémolytique.

g) AUGMENTATION DE LA RESISTANCE OSMOTIQUE

La résistance globulaire aux solutions salées hypotoniques est augmentée. Ce signe est constant et pathognomonique. SILVESTRONI et BIANCO ont utilisé une technique simplifiée de mesure de la R G dans leur vaste enquête de dépistage de la thalassémie dans certaines régions d'Italie.

Cette augmentation de la R G est en rapport avec l'anomalie des différentes formes morphologiques des hématies. En réalité, il s'agit non d'une augmentation vraie, mais d'un étalement de la courbe d'hémolyse dans le liquide hypotonique.

h) DUREE DE VIE DES GLOBULES ROUGES

L'anémie peut être mise en rapport avec la durée de vie des hématies.

Tous les auteurs sont d'accord, à la suite des travaux de KAPLAN et ZUELZER (1950), de HAMILTON, SHEETS et GOZIN (1950), de FRONTALI et STEGAGNO (1951), pour admettre que la survie des hématies dans la thalassémie est diminuée.

FRONTALI et STEGAGNO donnent même un chiffre très bas (20 jours au lieu de 110 à 120 jours normalement).

E. — CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES

a) FER ERYTHROCYTAIRE ET SERIQUE

Le taux d'Hb est diminué et la V G est inférieure à l'unité. Mais PEROSA (1949-1950) a démontré que l'augmentation du fer non hémoglobinique des hématies est constante dans l'anémie de Cooley.

L'anémie de Cooley diffère des autres anémies hypochromes par deux caractères : l'existence d'une constante et importante hypersidérémie et l'inefficacité de la médication martiale.

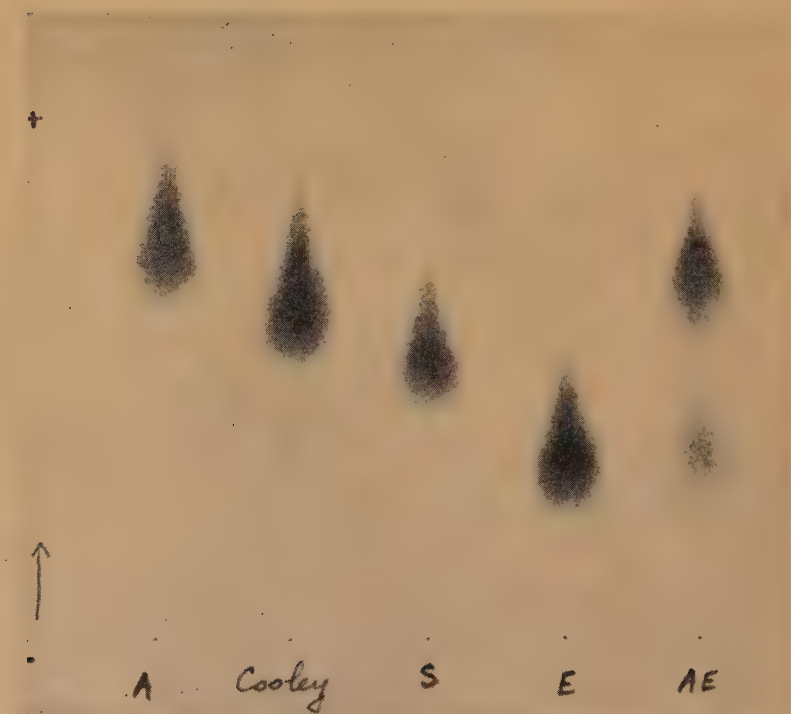


FIGURE 1

A :	Témoin adulte normal	E :	Homozygote EE
Cooley :	Hémoglobine thalassémique	AE :	Hétérozygote AE
S :	Homozygote SS		

b) HEMOGLOBINE ALCALINO-RESISTANTE

Dans la maladie de Cooley la résistance à la dénaturation alcaline de l'Hb est augmentée (30 à 80 % au lieu de 1,5 à 2 %).

En pratique, la présence de l'hémoglobine alcalino-résistante constitue un test pathognomonique de la thalassémie majeure.

Cette hémoglobine alcalino-résistante a des propriétés semblables à celles de l'hémoglobine fœtale, en particulier sa migration électrophorétique la situe légèrement en arrière de l'Hb A (fig. 1 ci-contre).

II. - THALASSÉMIE MINEURE

Ses symptômes, tant cliniques qu'hématologiques, sont d'une variabilité extrême. On trouve tous les intermédiaires entre une forme grave, presque semblable à la thalassémie majeure et une forme asymptomatique où tout se réduit à quelques anomalies de forme des hématies. Cependant, dans l'ensemble, la majorité des cas se range dans un type d'anémies bénignes, sans troubles cliniques appréciables.

Le malade est apparemment bien portant, on ne signale pas de trouble de croissance. Le faciès mongoloïque est inconstant.

Parfois, la splénomégalie constitue la seule manifestation clinique, elle est d'ailleurs toujours modérée et elle peut même manquer.

A. — HEMATOLOGIE

EXAMEN DU SANG

L'hypochromie est le signe dominant. Elle peut être accompagnée, soit d'une anémie globulaire, soit au contraire d'une légère polycythémie.

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DES GLOBULES ROUGES

Anisocytose :

L'anisocytose est ici beaucoup moins marquée. Elle peut même parfois faire défaut dans les formes non anémiques.

Microcytose :

Elle est loin d'être constante dans la thalassémie mineure, si on tient compte de l'opinion de LEONARDI, CARCASSI, DETTORI et PINO en 1948. Mais d'après SILVESTRONI et BIANCO, en 1948, la microcytose peut être considérée comme le stigmate morphologique caractéristique de la thalassémie mineure comme de la thalassémie majeure.

RIETTI, en 1951, a reconnu que la microcytose est fréquente dans la thalassémie mineure, bien qu'elle ne constitue pas un critère indispensable.

AUGMENTATION DE LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE

L'augmentation de la résistance osmotique sans être très élevée est très précieuse pour le dépistage de la thalassémie mineure. C'est cette particularité de comportement des hématies en solution hypotonique qui avait conduit RIETTI à isoler la maladie qu'il considérait comme une forme clinique de l'ictère hémolytique constitutionnel.

DURÉE DE VIE DES GLOBULES ROUGES

Elle est aussi diminuée, mais moins fortement que dans la forme majeure.

B. — CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES

Le fer sérique est toujours augmenté et contraste avec l'hypochromie. La bilirubinémie indirecte est parfois augmentée.

HÉMOGLOBINE

Il existe une augmentation de faible amplitude de l'Hb alcalino-résistante (1,5 à 2 %); parfois même cette augmentation est nulle.

L'électrophorèse ne montre qu'exceptionnellement la présence d'Hb fœtale ou similaire. La différence faible de vitesse entre A et F ne permet pas la distinction pour le pourcentage de l'Hb alcalino-résistante généralement observée dans ces cas.

Par contre, récemment, a été décrit un caractère particulier du diagramme de l'électrophrèse : l'augmentation de la frac-

tion « Hb A2 » qui, normalement, existe en petite quantité chez le normal. Cette fraction n'est pas augmentée dans la thalassémie majeure et elle est absente chez le fœtus.

III. - ASSOCIATIONS MORBIDES

La maladie de Cooley est relativement rare. Elle est grave en elle-même et peu d'auteurs insistent sur les associations morbides et les complications de cette affection.

Le problème serait plus facile à aborder d'un autre côté ; par exemple les thalassémiques hétérozygotes sont nombreux et l'évolution bénigne permet une longue observation. Des statistiques pourraient nous montrer des différences d'évolution des viroses, des infections ou des parasitoses chez les thalassémiques. Peut-être un jour saura-t-on pourquoi un sujet développe une thalassémie mineure avec splénomégalie et un autre une thalassémie minime asymptomatique.

Le paludisme est la seule affection dont l'interaction avec la thalassémie ait été étudiée.

La distribution géographique de la thalassémie en Méditerranée correspond à celle du paludisme. Certains auteurs comme FORNARA et SCHIAWINI, en 1951, ont pensé que le paludisme aurait une action blastophorique sur le système érythropoïétique. En somme, le paludisme favoriserait l'apparition des mutations ; dans ce cas, il devrait y avoir des thalassémies dans tous les pays palustres, ce qui n'est pas.

Au contraire, tout se passe comme si la mutation était apparue une fois pour toutes dans un foyer et chez une race déterminée, d'où elle s'est étendue ensuite.

FORNARA et SCHIAWINI eux-mêmes, reconnaissent que l'anémie de Cooley peut être rare dans une contrée fortement impaludée.

Un fait expérimental subsiste : les thalassémiques majeurs seraient moins réceptifs au paludisme. L'évolution du paludisme serait si bénigne que certains auteurs proposeraient la malaria-thérapie comme traitement de l'anémie de Cooley.

CHATTERJEE et ses collaborateurs ont inoculé le paludisme à un groupe de 5 sujets dont 2 présentant une splénomégalie tro-

picale, 1 une éosinophilie tropicale et 2 autres une thalassémie ; ces 2 derniers ne présentèrent pas de parasites dans leur sang pendant 7 semaines d'observations.

Ces constatations nous portent à croire qu'il est possible que l'hématozoaire ait moins d'affinité pour l'hémoglobine F que pour l'hémoglobine A. De même qu'il a moins d'affinité pour l'hémoglobine S. Mais on ne saurait en tirer des conclusions sur la résistance sélective des thalassémies en général qui constitueraient un avantage en pays palustre et expliquerait la coexistence des deux affections.

Notons d'ailleurs une différence fondamentale entre le sicklé-mique à l'état hétérozygote et le thalassémique mineur : dans le sang de l'un on trouve l'Hb S et dans celui de l'autre on ne trouve pas d'Hb F.

IV. - INTER-ACTION ENTRE LA THALASSÉMIE ET L'HÉMOGLOBINE E

Avant d'aborder la question de l'association de la thalassémie et de l'hémoglobine E, il est utile de donner quelques précisions sur les diverses hémoglobines jusqu'ici connues.

A côté des hémoglobines normales A et F, il existe des hémoglobines pathologiques étiquetées suivant les lettres de l'alphabet :

B ou (S), C, D, E, G, H, I et J.

Ces hémoglobines présentent des caractères physico-chimiques différents qui permettent leur détection et leur distinction. Les trois principaux caractères utilisés sont les suivants :

- 1° La résistance à la dénaturation alcaline ;
- 2° La solubilité à l'état oxygéné et réduit ;
- 3° La vitesse de migration électrophorétique.

Rappelons que c'est l'hémoglobine S, découverte chez les Noirs américains par PAULING et ses collaborateurs, en 1949, qui ouvre la voie à la découverte des autres hémoglobines pathologiques.

Les hémoglobines anormales résultent de tares génétiques qui se transmettent comme un caractère dominant. Elles peuvent être cliniquement latentes ou s'extérioriser par un syndrome hémolytique suivant l'état génétique du sujet à l'égard du gène de l'hémoglobine en cause. En effet, l'hémopathie, bénigne et asymptomatique chez les porteurs hétérozygotes du gène, réalise à l'état homozygote un syndrome hémolytique de gravité variable : l'homozygotie S S est infiniment plus grave que C C ou D D.

Notons enfin les syndromes liés à l'état de double hétérozygotie pour les hémoglobines anormales. Les associations jusqu'ici connues sont les suivantes, S C, S D, S G.

En général, l'hémoglobinoïse se caractérise par une anémie hémolytique avec spléno-hépatomégalie, accompagnée de troubles de croissance et d'altérations physiques plus ou moins marquées. Les manifestations osseuses sont d'importance variable. Les modifications morphologiques des hématies sont représentées par des drépanocytes dans l'hémoglobinoïse S, et par la présence de cellules en cible dans la plupart des autres hémoglobinoïses.

L'Hb E dont la fréquence chez les Khmers au Cambodge a été détectée par L.C. BRUMPT, DE TRAVERSE, Valentin BRUMPT et COQUELET, intéresse particulièrement notre travail. Elle a été, comme nous l'avons déjà fait remarquer, observée pour la première fois en 1954 chez un enfant Nord-Américain, d'origine partiellement asiatique par ITANO, en Thaïlande par CHERNOFF et ses collaborateurs. Si nous considérons le pourcentage de sa présence dans divers pays du Sud-Est asiatique (chez les Veddas de Ceylan 4 %, en Birmanie 15 %, au Bengale, 3,9 %, en Indonésie 3,5 % et en Thaïlande 13,6 %), nous nous apercevons que le pourcentage de 32 % trouvé au Cambodge par BRUMPT et ses collaborateurs est nettement supérieur. Ces constatations ont permis à ces derniers chercheurs d'avancer l'hypothèse que le foyer originel de l'Hb E est constitué par les Khmers, d'autant plus que le pourcentage s'élève visiblement à mesure que l'on s'approche du Cambodge. MINNICH, SUPA NA-NAKORN et CHERNOFF ont relevé jusqu'à 32 % au Nord-Est de la Thaïlande.

L'hémoglobinoïse E, même à l'état homozygote, paraît bien supportée. Pour plus de détails, nous renvoyons nos lecteurs à la thèse de SOK HEANGSUN (Paris, 1958). L'anémie est modérée, mais elle est aggravée par les causes additionnelles d'ordre médical, nutritionnel, parasitaire ou chirurgical. L'interaction de la

thalassémie, même à l'état hétérozygote, et de l'hémoglobine E réalise l'association la plus grave. On assiste dans ce cas à une combinaison des manifestations pathologiques des deux anomalies.

CHERNOFF, MINNICH et SUPA NA-NAKORN ont décrit de façon détaillée 32 cas de thalassémie-hémoglobine E en Thaïlande, dont 28 de forme sévère. La maladie débute très tôt. Tous les sujets examinés déclarèrent avoir présenté des syndromes cliniques très jeunes, avant l'âge soit de dix ans, soit de cinq ans. Un enfant fut malade même depuis la naissance. Les premières manifestations étaient variables d'un sujet à l'autre. Cependant les symptômes les plus communs étaient la splénomégalie et la pâleur. Tous se plaignirent de dyspnées d'effort, de fatigabilité, de palpitations et d'ictère intermittent. Le retard de développement somatique était caractéristique. L'asthénie et l'inappétence étaient marquées. La somnolence, l'indifférence et l'irritabilité étaient variablement observées. En général, les caractères sexuels secondaires étaient absents. Seule, une fille, âgée de plus de onze ans, était réglée, encore que la menstruation fût peu abondante. Aucun des garçons âgés de plus de quinze ans n'avait de poils.

L'ulcère de jambe, normalement très rare dans la thalassémie pure, fut rencontré dans 3 cas parmi les 32. Les douleurs osseuses, articulaires et musculaires ne furent pas signalées. Certains enfants présentèrent des calvities partielles. Les auteurs notèrent par ailleurs que les infections parasitaires, paludéennes, bactériennes et virales, fréquentes en Thaïlande, compliquaient souvent la maladie.

L'état général était toujours altéré. La perte de poids était impressionnante. Il existait un contraste frappant entre le gros abdomen et la petite stature du sujet. Par contre, le faciès mongolique était peu accentué. La peau et les muqueuses étaient sèches. L'ictère et la pâleur étaient habituellement modérés. Le cœur était hypertrophié, et l'on pouvait percevoir un souffle systolique.

Il existait une micro-adénie périphérique, dure et non douloureuse. Le foie était augmenté de volume, ferme et rarement sensible.

La splénomégalie dépassait largement l'ombilic et atteignait parfois même le pelvis chez 25 cas sur 26 de forme sévère.

C'était une anémie hémolytique, microcytique et hypochrome avec :

- Globules rouges entre 1.500.000 et 3.000.000 ;
- Hb 3 à 7 g % ;
- VGM 75 μ^3 ;
- MCHC 27 à 39 % ;
- Réticulocytes 4 à 6 % ;
- Hématies nucléées 10 à 50 % des éléments blancs ;
- Cellules cibles 5 à 25 % des érythrocytes ;
- Test de falciformation des hématies négatif.

Les modifications morphologiques des hématies étaient très marquées et constituées par l'anisocytose, la poïkilocytose, l'hypochromie et la microcytose avec polychromie variable.

Quelquefois on trouvait des corps de Howell-Jolly et des parasites de malaria. Ces auteurs furent surpris de la présence de quelques sphérocytes chez certains malades. L'étalement de la courbe d'hémolyse fut expliqué par ce phénomène, puisque, à côté des hématies résistantes à l'hypotonie, il y en avait aussi de plus fragiles.

Le test d'activité hémolytique était nettement augmenté.

Le myélogramme montrait une hyperplasie intense.

Le nombre des plaquettes était généralement diminué.

L'étude de la durée de vie des hématies par la technique au Cr^{51} montrait un raccourcissement.

La résistance globulaire était élevée, avec une courbe d'hémolyse étalée (90 % d'hémolyse entre 0,20 et 0,16 %).

L'électrophorèse montrait la présence de l'hémoglobine E et F. Cette dernière était au taux de 5,5 % à 85 % environ.

Parmi les 32 cas étudiés, 4 étaient de gravité moindre, aussi bien clinique qu'hématologique. Pendant la période d'observation, aucun décès ne fut constaté, mais 12 frères et sœurs du groupe étaient morts présentant des syndromes rappelant l'association thalassémie - E. La mort semblait le plus souvent due aux affections respiratoires.

Au Cambodge c'est également l'étude de cas de thalassémies qui a conduit à la découverte de l'hémoglobine E. L.C. BRUMPT, DE TRAVERSE et COQUELET (1955), examinant un enfant issu d'une mère apparemment thalassémique majeure et porteur des mêmes symptômes, ne retrouvèrent aucun signe de cette affection chez le père, Cambodgien robuste, absolument normal. L'étude électrophorétique des hémoglobines montra chez les malades, à côté de

l'Hb F témoin de la thalassémie, la présence d'Hb E à la place d'Hb A. Le père possédait la formule A E caractéristique des hétérozygotes.

Ces observations, en même temps que l'existence de l'hémoglobine E, montrent l'aggravation de la thalassémie, même à l'état hétérozygote, par la présence d'hémoglobine anormale.

Aux Philippines, STRANKY avait étudié depuis 1946 une anémie constitutionnelle qu'il estimait distincte de la thalassémie. Or, en 1956, l'électrophorèse indiqua chez ses malades la présence d'hémoglobine E.

NÉCESSITÉ DE L'ENQUÊTE FAMILIALE POUR AFFIRMER L'HOMOZYGOTIE E E, OU L'HÉTÉROZYGOTIE A E DES THALASSÉMIES ASSOCIÉES.

L'association thalassémie + hémoglobine E, réalise un état de double hétérozygotie à la fois pour l'Hb anormale et pour la tare thalassémique. Dans ces conditions, l'aggravation du trait thalassémique peut simuler le syndrome clinique d'une thalassémie majeure.

A l'électrophorèse on a tendance à prendre les sujets doubles-hétérozygotes thalassémiques E, pour des homozygotes E E. En effet, l'enfant issu d'un parent hétérozygote thalassémique et d'un autre parent hétérozygote A E pourra présenter à l'électrophorèse deux formules différentes :

E A F ou E F

Mais l'absence de A est très fréquente, à tel point que pour LEHMAN (1956) et MINNICH et SUPA NA-NAKORN (1957), la formule E F est de règle.

DE TRAVERSE et COQUELET, étudiant l'électrophorégramme de Cambodgiens, ont longtemps considéré les sujets ayant la formule E F, comme des homozygotes E E. Ils ont imputé la cause de la présence d'Hb F à l'anémie dont ces sujets sont généralement porteurs. Mais l'enquête familiale n'a pas toujours montré la présence d'Hb E chez les deux parents.

A la suite de leurs expériences ultérieures, ils ont pu mettre en évidence, chez les parents n'ayant pas le trait E et supposés normaux, une proportion d'Hb A₂ qui, comme nous l'avons dit, indique le trait thalassémique. Les sujets ayant la formule E F ne sont pas des homozygotes E E, mais des doubles-hétérozygotes à la fois pour l'Hb E et pour la thalassémie.

Ainsi l'enquête familiale apparaît indispensable, soit dans le cas de syndrome clinique sévère rappelant la thalassémie majeure, soit devant un électrophorégramme E E ou E F.

V. - CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ LES THALASSÉMIQUES

L'emploi de certains médicaments, tels que P A S et cryogénine, sur un terrain thalassémique pourrait occasionner des accidents hémolytiques aggravant l'anémie. L'interaction de la thalassémie et de ces produits réputés pour leurs effets néfastes sur les éléments figurés du sang a été souvent relatée.

L.C. BRUMPT, pendant son séjour au Cambodge, où la thalassémie est fréquente, a remarqué que de tels accidents n'y sont pas exceptionnels. Nous rapportons ici un cas d'ictère hémolytique dû à l'absorption de cryogénine chez une femme atteinte de thalassémie - Hb E. Voici l'observation des Docteurs WILLM, L.C. BRUMPT et KEO-KUTH.

La malade, I. O., paysanne sino-cambodgienne, âgée de trente-trois ans, est entrée à l'hôpital le 17 janvier 1956 pour état fébrile, douleurs thoraciques et toux suivie d'expectoration qui sont apparues et se sont aggravées progressivement depuis 3 ou 4 mois, s'accompagnant d'altérations de l'état général : amaigrissement et aménorrhée.

L'examen clinique et radiologique confirme une tuberculose évolutive : lésions micro-nodulaires.

— *Le 18 janvier* : le poids est de 37,500 kg; il existe une anémie hypochrome avec 3.440.000 d'hématies et 66 % d'Hb; la leucocytose est de 14.800 avec 80 % de polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est de 112 après une heure et 138 après deux heures. Les premières recherches de B K sont négatives. La malade reçoit quatre comprimés de Rimifon et 1,50 g de cryogénine par jour pendant 14 jours, puis 1 g de cryogénine par jour pendant une semaine. Les examens de crachats ultérieurs ayant montré des B K; à partir du 9 février, la malade reçoit une injection quotidienne de streptomycine.

— Or, le 11 février, elle est prise brusquement de frissons avec ascension thermique à 40° qui durera 3 jours, s'accompagnant de douleurs très intenses dans l'hypochondre droit, de lombalgies, de vomissements et de diarrhée tandis que s'installe un ictère.

Cet ictère d'intensité modérée ne s'accompagne ni de bradycardie, ni de prurit; les urines sont colorées et contiennent de l'urobiline (pas de pigments, ni de sels biliaires), les selles sont noirâtres pendant quelques jours.

La spirochètose est évoquée, mais il n'y a pas d'herpès, ni d'albuminurie, et l'urée est de 0,70 le 15 février et 0,25 le 22 février.

L'ictère s'est accompagné d'une forte aggravation de l'anémie : 1.800.000 de globules rouges, 35 % d'Hb; ce qui, joint aux caractères cliniques de l'ictère, confirme l'hémolyse. Bien que le paludisme soit assez rare dans la région de Phnom-Penh et que la rate ne soit pas hypertrophiée, nous demandons une recherche d'hématozoaires qui est négative.

La malade est une Sino-Cambodgienne et nous pensons à une anémie de Cooley, fréquente au Cambodge, bien que les accidents hémolytiques soient discrets dans cette forme d'anémie; l'examen morphologique du sang coloré ne montre pas du tout l'aspect caractéristique de thalassémie, mais une anisocytose avec de nombreux macrocytes. Le diamètre moyen des hématies est très augmenté : 9μ (hémodiffractomètre de Tzanck et Bessis).

La réticulocytose est de 15 %, ce qui ne nous étonne pas après une telle hémolyse, et la coloration vitale par le bleu de crésyl nous montre, en même temps que les réticulocytes, la présence de 24 % d'hématies contenant des corps de Heintz. Cette découverte, très importante, vient confirmer l'étiologie toxique de cet ictère hémolytique acquis; la cryogénine a été supprimée dès le début des accidents aigus, de même que la streptomycine qui semble avoir eu un rôle déclenchant. Pourtant, le traitement par la streptomycine est repris ultérieurement sans incidents. Après la suppression de la cryogénine, les corps de Heintz disparaissent complètement et l'anémie se répare progressivement mais incomplètement; le 19 avril les hématies sont remontées à 3.240.000 avec 55 % d'Hb.

L'électrophorèse sur papier, faite par M. DE TRAVERSE et Mlle COQUELET montre l'absence totale d'hémoglobine normale, la présence d'Hb E associée à 9,6 % d'Hb F.

VI. - FAVISME ET THALASSEMIE

Lorsque l'on considère la distribution géographique du favisme, ictère hémolytique aigu survenant dans certaines familles après ingestion de fèves, on s'aperçoit qu'elle coïncide avec la distribution de la thalassémie, en Méditerranée du moins.

Au Cambodge, les fèves ne font pas partie de l'alimentation, si bien que ce problème ne s'est jamais posé jusqu'ici.

SZEINBERG, SHEBA et HIRSHORN ont fait des études sur les immigrants en Israël ayant présenté du favisme. Ils ont recherché les signes de la thalassémie (fragilité osmotique des hématies, étude des hémoglobines : mobilité à l'électrophorèse et taux d'acides aminés) et n'ont pas confirmé les rapports des deux affections.

CHAPITRE III

DIAGNOSTIC

A. — DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de la thalassémie majeure est facile. Il est basé essentiellement sur :

1° Les signes cliniques : anémie et spléno-hépatomégalie; faciès mongolique.

2° Les signes radiologiques : ostéoporose.

3° Les signes hématologiques : anémie hypochrome, microcytique avec érythroblastose et extraordinaire poïkilocytose; augmentation de la résistance osmotique des hématies.

4° Les signes électrophorétiques : présence d'hémoglobine F; pourcentage important d'Hb R D A.

5° Les enquêtes familiales : recherche de l'origine sino-mongole du sujet; recherche d'hétérozygotisme pour le gène thalassémique chez les ascendants; recherche de la thalassémie majeure ou mineure chez les collatéraux.

Par contre, celui de la forme mineure présente beaucoup de difficultés, étant donné la pauvreté des symptômes tant cliniques qu'hématologiques, on peut notamment recourir à :

1° L'enquête familiale.

2° La recherche de l'augmentation de la résistance globulaire.

3° Surtout, enfin, au dosage de l'Hb A₂.

B. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel des manifestations pathologiques de la thalassémie est assez varié, bien qu'il ne pose pas de grand problème.

L'anémie est à différencier d'avec :

a) La maladie de Minkowsky-Chauffard, dans laquelle il existe une microsphérocytose caractéristique. La résistance globulaire est diminuée.

b) Toutes les anémies tropicales si fréquentes au Cambodge.

— L'anémie accompagnée de splénomégalie et pigmentation remaniée du visage avec :

— Le paludisme.

— L'anémie accompagnée de souffle cardiaque et d'instabilité thermique avec :

— Maladie de Bouillaud.

— P C E.

— Maladie d'Osler.

c) Les cirrhoses, en particulier nutritionnelles par hypoprotéinémie.

d) Les anémies ankylostomiques qui constituent une chlorose avec hyposidérémie, réagissant très bien au fer. (L'examen des selles montre la présence de très nombreux œufs d'ankylostomes.)

e) La maladie de Gaucher (ostéoporose, aspect du crâne en « poils de brosse » à la radio, retard d'ossification, foie et rate augmentés de volume), mais ici l'anémie est au second plan et la ponction splénique montre la présence des cellules de Gaucher.

f) La maladie de Banti, dans laquelle on voit des syndromes hémorragiques, normalement absents dans la thalassémie.

Enfin un certain nombre d'anémies hémolytiques constitutionnelles liées à la présence d'une hémoglobine pathologique, en particulier l'Hb E, très fréquente au Cambodge, présentent des ressemblances cliniques et hématologiques avec la thalassémie. Mais la différence des caractères de ces hémoglobines anormales et de l'hémoglobine fœtale facilite beaucoup le diagnostic.

L'aspect du problème apparaît moins simple si la thalassémie est associée à l'hémoglobine E. Nous donnons ici le tableau comparatif des signes permettant le diagnostic différentiel entre la thalassémie + Hb E et l'hémoglobinoïse E homozygote.

<i>Hémoglobinoïse</i>	<i>Thalassémie + Hb E</i>
Pur Khmer	Sino-Cambodgien
— Rate normale.	— Splénomégalie.
— Pas d'ostéoporose.	— Ostéoporose.
— Isocytose avec cellules cibles.	— Anisocytose + Poïkilocytose.
	— Erythroblastose.
— Moins de 6 % d'Hb F.	— Plus de 8 % d'Hb F.
— Père et mère, hétérozygotes	— Un parent hétérozygote A E.
A E ou homozygotes E E.	— Un parent thalassémique mineur.

La distinction chez un enfant est difficile du fait de l'apparition souvent retardée de la splénomégalie et de l'ostéoporose dans la thalassémie. En outre, chez les jeunes enfants l'Hb F ne diminue que peu à peu.

Dans la drépanocytose, le test de falciformation des hématies permet facilement le diagnostic différentiel.

Les altérations du squelette peuvent nous faire penser au rachitisme, d'autant plus que ce dernier est souvent accompagné d'anémie. Mais, en général, dans le rachitisme, les altérations sont différentes (incurvation des articulations et chapelet costal), on n'observe jamais d'amincissement de la corticale ni d'altérations des os du crâne.

L'origine syphilitique peut aussi être mise en cause à propos des manifestations osseuses, de l'hépatosplénomégalie, du nez en pied de marmite, du front olympien, etc...

CHAPITRE IV.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

La thalassémie majeure est une affection constitutionnelle très grave qui résiste à toute thérapeutique.

L'anémie s'aggrave malgré l'effort de compensation considérable de l'appareil érythropoïétique. De cette anémie chronique et persistante résulte une déchéance progressive des différents viscères.

Cette hémopathie évolue toujours vers la mort dans un délai variable, en général avant la puberté. L'intercurrence des maladies infectieuses, la tuberculose, par exemple, l'aggrave particulièrement et hâte son évolution fatale. Le sujet meurt habituellement d'hémosidérose et de cirrhose bronzée grave.

Les formes à début très précoce chez les nourrissons ont une évolution très rapide. Elles conduisent en quelques mois vers l'issue fatale. Les formes à début plus tardif évoluent plus lentement et peuvent parfois atteindre l'adolescence. L.C. BRUMPT a même observé des cas de thalassémie à l'état homozygote chez quelques adultes. Cet auteur se demande s'il n'y a pas des variations dans la gravité selon les pays, les races, chez certaines familles et même selon les associations morbides.

Dans la thalassémie mineure, l'évolution est bénigne. Le pronostic est favorable. Le développement pubertaire se fait normalement.

La différence des descriptions entre la thalassémie mineure et minime permet d'avancer une hypothèse. Il est en effet possible que certains facteurs surajoutés comme une anémie nutritionnelle, parasitaire ou hémorragique puissent transformer une thalassémie minime en forme mineure. Mais il est à noter qu'une forme mineure ne se transformera jamais en majeure.

CHAPITRE V

PATHOGÉNIE

I. — ANEMIE

Malgré l'intense prolifération érythroblastique comportant de multiples cellules de morphologie anormale, on n'a pas pu démontrer qu'il y a une déviation de l'érythropoïèse donnant naissance aux globules rouges pathologiques incapables d'arriver à la maturation.

Par contre, les Italiens, ASTALDI et ses collaborateurs, ont découvert que la maturation des hématies se fait normalement en étudiant la différenciation des érythroblastes.

Dans ces conditions, seule une destruction excessive des globules rouges pourrait expliquer une telle anémie qui se produit et s'aggrave malgré l'effort considérable de compensation du système érythropoïétique. COOLEY, WITWER et LEE, déjà depuis le début de l'étude de la thalassémie, avaient aperçu l'existence d'une destruction globulaire exagérée. Ils ont souligné l'intensité de l'élimination fœcale et urinaire des dérivés hémoglobiniques.

A cause de l'importance de l'hémolyse, RIETTI a tout d'abord rattaché la thalassémie mineure à l'ictère hémolytique constitutionnel.

L'augmentation constante du nombre des réticulocytes à l'examen du sang sur lame est en faveur d'une destruction intense des hématies.

L'aspect de la moelle osseuse avec importante érythroblastose est un phénomène de régénération médullaire commun à toutes les hémolyses.

L'existence de dépôts importants de pigments ferrugineux dans les divers viscères est aussi en faveur d'une destruction excessive des hématies.

L'augmentation du taux de la bilirubinémie indirecte constitue un autre test d'hyperhémolyse.

Cette hémolyse serait directement liée à la dystrophie érythrocytaire; il n'a jamais été démontré qu'il existe d'anticorps hémolytiques dans les humeurs, ni d'hyperfonctionnement des organes érythro-destructeurs.

L'étude de la durée de vie des hématies met en évidence que les globules rouges des thalassémiques ont une structure imparfaite avec capacité de survie insuffisante. Ce raccourcissement est plus marqué dans la thalassémie majeure que dans la forme mineure.

Cette anomalie serait due à un facteur intrinsèque du globule rouge lui-même; en effet, les hématies normales, introduites dans la circulation du malade atteint de thalassémie, gardent une durée de vie normale. D'ailleurs, il semble que la destruction ne touche pas également toutes les hématies. Et, d'après KAPLAN et ZUELZER, on pourrait distinguer deux populations différentes de globules rouges chez un même malade : l'une constituée par des hématies très fragiles à survie très courte, et l'autre, par des cellules plus résistantes.

Cette forte réduction de la survie des hématies provoque une destruction globulaire massive qui, elle-même, entraîne un état d'anémie, malgré l'effort de l'appareil érythropoïétique.

Cependant, il est évident que l'hémolyse n'est pas le seul élément générateur de l'anémie, puisque, dans la thalassémie, l'hypochromie est toujours forte et constante.

Bien que la valeur globulaire soit inférieure à l'unité, le thalassémique présente toujours une importante augmentation du fer sérique, et, d'autre part, la médication martiale est peu efficace. C'est pour cette raison qu'on ne peut pas imputer cette hypochromie à une carence en fer, ni à un trouble de l'absorption de ce métal. Par contre, un défaut de synthèse de l'hémoglobine pourrait expliquer cette anomalie.

PEROSA, en 1949-1950, attire l'attention sur l'augmentation du fer non hémoglobinique des hématies dans l'anémie de Cooley; elle est associée à une élévation du fer sérique. Il ne

semble pas qu'on puisse attribuer cette élévation à une destruction des hémoglobines. En effet :

- a) on retrouve cette surcharge de fer dans des érythrocytes ;
- b) la destruction de l'hémoglobine produit de la bilirubine, alors que dans les hématies des thalassémiques on observe une augmentation de la protoporphyrine, qui est un signe caractéristique des troubles de la synthèse de l'hémoglobine.

Les observations de BESSIS, faites à l'aide du microscope électronique, objectivent cette conception. Normalement, dans les anémies hypochromes ferriprives, aucun granule ferrugineux n'est visible dans les érythroblastes et les érythrocytes au microscope électronique ; il est probable que, dans ce cas, le fer est complètement utilisé pour le besoin de la synthèse de l'hémoglobine. Par contre, dans l'anémie de Cooley, on trouve des amas de fer et même très souvent une poussière uniformément répartie ; ceci montre que le trouble de la synthèse de l'hémoglobine réside dans l'incapacité de la molécule protoporphyrrique à incorporer l'ion ferreux.

II. — GLOBULE ROUGE THALASSEMIQUE

A) ANOMALIE DES CARACTERES MORPHOLOGIQUES DES HEMATIES

Dans ses premières recherches, COOLEY a expliqué la très forte anisocytose et la poïkilocytose de la thalassémie par la propriété des hématies de subir dans le sang une fragmentation spontanée donnant naissance à des érythroblastes plus petits et de forme irrégulière.

MARMONT et BIANCHI, en 1947-1948, ont étudié particulièrement ce phénomène de la fragmentation. Ils en ont observé les différentes phases sur des préparations de sang à l'état frais sans coloration ou après adjonction de colorants vitaux (bleu de crésyl brillant et rouge neutre). Ils pensent que la caractéristique fondamentale des globules rouges thalassémiques est la fragilité mécanique. Les traumatismes répétés subis par ces hématies mécaniquement fragiles dans les vaisseaux auraient provoqué leur fragmentation et leur destruction.

CAZAL, en 1951, soutient cette théorie après avoir lui-même constaté le phénomène.

Cette hypothèse, bien que très séduisante, n'est pas à l'abri des critiques. S'il est vrai que l'existence du phénomène de fragmentation paraît réelle, de nombreux auteurs, en particulier ASTALDI et ses collaborateurs, ne croient pas qu'il soit la seule cause génératrice de la microcytose et ils limitent son importance pathogénique.

En 1951, TOLENTINO a soumis le sang oxalaté à une agitation pendant vingt minutes dans un tube contenant de petites sphères d'acier en faisant périodiquement la numération des globules rouges détruits et le dosage de l'hémoglobine libérée. Il a pu constater que les hématies ne sont pas fragmentées, mais tout simplement lysées et, d'autre part, les globules rouges thalassémiques sont plus résistants que les normaux. L'auteur écarte le rôle du traumatisme dans la fragmentation et pense que seule la fragilité spontanée est en cause.

B) AUGMENTATION DE LA RESISTANCE OSMOTIQUE DES HEMATIES

L'augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques, signe pathognomonique très constant de la maladie de Cooley, exprime simplement une des caractéristiques des globules rouges thalassémiques et n'implique nullement *in vivo* une résistance particulière des hématies à la destruction.

La leptocytose jouerait un grand rôle dans cette résistance osmotique. En effet, tandis que dans la maladie de Minkowski-Chauffard, l'hématie de forme sphérique éclate après absorption d'une quantité minime d'eau — par conséquent dans des solutions très légèrement hypotoniques — l'hématie aplatie de l'anémie de Cooley est capable de supporter une grande quantité d'eau avant de prendre la forme sphérique qui précède la rupture de la membrane; l'hémolyse ne se produit alors que dans des solutions fortement hypotoniques.

En réalité, il s'agit non d'une augmentation vraie de la résistance globulaire, mais d'un étalement de la courbe d'hémolyse. nous l'avons dit, il existe dans la thalassémie un mélange d'hématies plus résistantes et d'hématies plus fragiles : les microsphérocytes présentent une résistance osmotique diminuée et la série des leptocytes, des cellules en cible et autres, une résistance augmentée. L'hémolyse commence dans des solutions plus concentrées et n'est totale que dans des solutions moins concentrées (fig. 2).

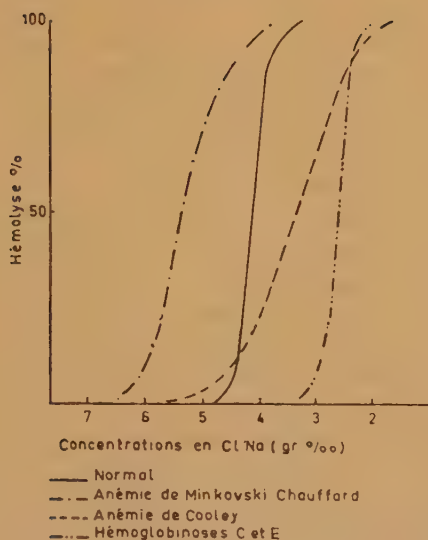


FIGURE 2

La modification des lipides globulaires, d'après ORSINI et BADETTI, jouerait aussi un rôle dans le comportement en solution hypotonique des globules rouges thalassémiques.

III. — HEMOGLOBINE RESISTANTE A LA DENATURATION ALCALINE (R D A)

Pour la première fois en 1946, VECCHIO observe que le temps de la dénaturation alcaline de l'hémoglobine est prolongé dans la thalassémie. D'après cet auteur, ce phénomène serait lié au type foetal du pigment.

Les recherches de PUTIGNANO et DONATO confirment la constatation de VECCHIO. L'augmentation de l'hémoglobine alcalino-résistante est constante chez des enfants atteints d'anémie de Cooley examinés par ces auteurs.

SINGER et ses collaborateurs, en 1951, ont, les premiers, étudié d'une façon complète la technique de recherche de cette hémoglobine.

D'autres auteurs, LIQUORI en 1951, RICH en 1952, CHOREMIS et ZANNOS en 1954, et CORNIL en 1954, remarquent aussi le carac-

rière absolument constant de l'augmentation de l'hémoglobine alcalino-résistante chez les thalassémiques.

A l'électrophorèse, on note la présence d'une fraction qui migre légèrement plus lentement que l'hémoglobine adulte normale, semblable à l'hémoglobine fœtale.

Cependant, bien que cette hémoglobine possède plusieurs autres caractères communs avec l'hémoglobine F (migration chromatographique identique, même type d'antigène, courbe de relargage superposable et structure de la globine semblable), il n'est pas possible d'affirmer que cette Hb est bien l'Hb fœtale. Y. DERRIEN et ses collaborateurs, en 1954, mettent en évidence de légères différences dans le comportement électrophorétique, après avoir étudié une migration prolongée des deux Hb.

De leur côté, A.M. CHINI et ses collaborateurs, en 1954, en plus des différences de comportement électrophorétique notent des différences de comportement dans l'étude de la dénaturation acide de ces Hb.

Enfin, DIACONO, utilisant des réactions de déviation du complément, affirme l'existence de différences antigéniques entre l'Hb de la maladie de Cooley et l'Hb fœtale.

Des auteurs comme ITANO, PAULING, SINGER, etc..., sont partisans d'une identité probable entre l'Hb fœtale et l'Hb thalassémique. Cette opinion apporte un élément favorable à la théorie qui veut que l'action du gène thalassémique réside d'abord dans un freinage de la synthèse de l'Hb adulte normale. Dans ces conditions, l'hypothèse a été émise que l'Hb fœtale résulterait d'un phénomène de remplacement par persistance ou réapparition du mécanisme de la synthèse de l'Hb fœtale.

Il est à remarquer qu'au cours des anémies expérimentales (A. GAJDOS, 1953) ou des anémies toxiques, on observe également l'apparition de l'Hb fœtale dans les hématies.

D'autres arguments viennent encore confirmer cette hypothèse, par exemple, au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né, alors que l'hématopoïèse extra-médullaire est très active, l'Hb sanguine n'est pas modifiée.

L.C. BRUMPT, DE TRAVERSE, COQUELET (1957) avancent l'hypothèse que la production de l'Hb fœtale localisée au niveau du foie et de la rate constituerait une production de remplacement lorsque l'Hb n'est plus en quantité suffisante, soit par accélération de la destruction, soit par diminution de la synthèse.

IV. — HEMOGLOBINE A 2

En 1955, H.G. KUNKEL et G. WALLÉNIUS soumettent des Hb normales et pathologiques à l'électrophorèse sur amidon afin d'étudier des fractions quantitativement plus importantes. Ils trouvent, dans presque tous les cas en tampon alcalin, un composant migrant en arrière de l'Hb A, à la même vitesse que l'Hb E. Les autres caractères de ce composant (courbe d'absorption dans le visible et l'U V, ultra centrifugation) sont semblables à ceux de l'Hb A. Ce composant a été retrouvé par électrophorèse en veine liquide.

D'après ces auteurs, cette fraction A2 est augmentée dans la thalassémie mineure et absente dans la forme majeure. Elle a été également observée par P. STURGEON, H.A. ITANO et W.N. VALENTINE et par SINGER et ses collaborateurs en 1952-1954.

CEPPELLINI et BERNASCONI, de même que BREUER et ses collaborateurs, devant la constance de l'augmentation de cette fraction dans la thalassémie mineure, proposent le dosage de l'Hb A2 pour le diagnostic de la maladie à l'état hétérozygote.

BREUER et ses collaborateurs observent cette fraction dans d'autres anémies hémolytiques héréditaires. Par contre, AKSOY et LEHMAN, utilisant l'électrophorèse sur papier ne la retrouvent pas chez les normaux.

DERRIEN et d'autres auteurs ont posé la question de savoir même s'il s'agissait d'une Hb ou d'une protéine d'accompagnement absorbant du pigment.

L.C. BRUMPT, DE TRAVERSE, COQUELET récemment, au cours de leurs études sur l'Hb E chez les Cambodgiens ont constaté, dans quelques hémolysats, la présence d'une fraction lente migrant comme l'Hb E mais en proportion beaucoup plus faible que celle qui caractérise les porteurs du gène E.

L'étude familiale leur a montré que ces sujets donnent naissance, par mariage avec un hétérozygote E, à des enfants présentant tous les caractères de la double-hétérozygotie thalassémie-Hb E. Ils ont pensé qu'il s'agissait de thalassémiques mineurs avec augmentation de la fraction A2 et non d'hétérozygotes A E.

En faisant migrer des échantillons importants d'Hb (1 à 2 mg) sous forte tension (500 volts) à pH 9,2 pendant des temps courts (5 heures), ils ont obtenu des diagrammes montrant :

- a) dans le sang de cordon : aucune tache en arrière du mélange Hb F - Hb A, ni avant ni après coloration par l'amido-schwartz;
- b) dans le sang normal : avant coloration, une tache rouge très faible au niveau de l'Hb E; après coloration, deux taches : une au niveau de l'Hb E, une autre en arrière;
- c) dans le sang des thalassémiques mineurs : avant coloration, une tache rouge plus importante au niveau de l'Hb E; après coloration, deux taches : une, importante au niveau de l'Hb E, une autre en arrière.

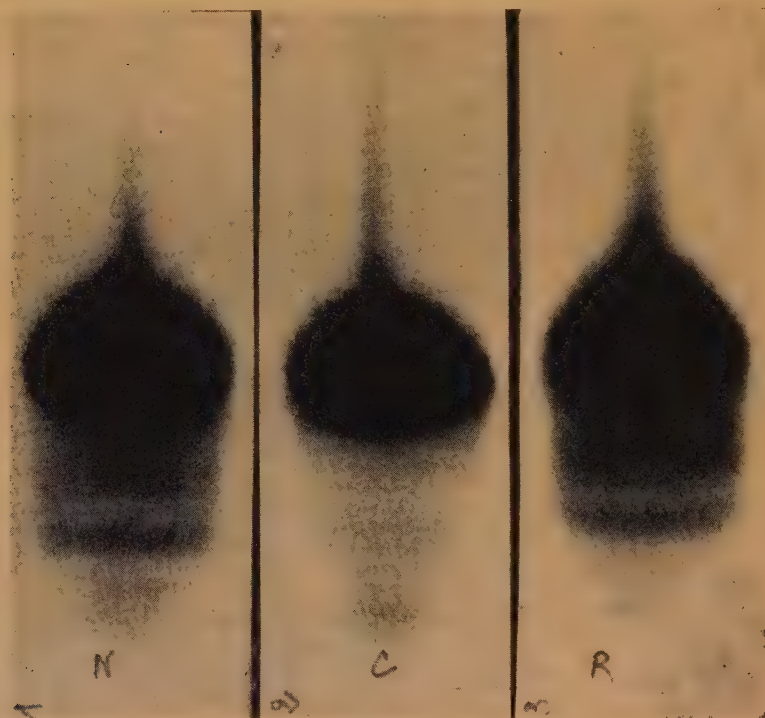


FIGURE 3

Electrophorégrammes colorés par l'amido-schwartz

- 1. N: Hémoglobine du sang adulte normal
- 2. C: Hémoglobine du sang du cordon
- 3. R: Hémoglobine d'un thalassémique mineur (taux de A2 élevé)

Les taches les plus lentes peuvent être, d'après eux, considérées comme constituées par une protéine. Mais les taches au

niveau de l'Hb E caractérisent bien une Hb toujours présente en petite quantité chez le normal, augmentée dans la thalassémie mineure et absente chez le fœtus, donc identique à la fraction A2 de KUNKEL.

V. — PATHOGENIE DES SYMPTOMES

A) SPLENOMEGALIE

Bien que l'hyperhémolyse soit évidente, la splénomégalie de la thalassémie n'est pas due à l'exagération des fonctions hémolytiques de la rate. On n'a jamais pu démontrer que la rate de la maladie de Cooley soit une rate hémolytique. L'étude des propriétés biologiques des globules rouges normaux injectés à un sujet atteint de thalassémie n'a pas révélé un facteur hémolytique extra-corpusculaire. De même l'échec de la splénectomie en thérapeutique permet d'écarter l'hypothèse d'une rate hémolytique.

Les examens histologiques et en particulier ceux de MAGGIONI et ASCENZI en 1948 montrent que l'aspect de la rate au cours de cette maladie n'est pas celui d'une rate hémolytique. On ne retrouve pas les images nombreuses de phagocytose érythrocytaire et tous les comptes rendus soulignent la rareté relative des dépôts pigmentaires.

En outre, il existe un hypofonctionnement de l'organe, malgré la splénomégalie. PEROSA, en 1949, et d'autres ayant aussi constaté cet hyposplénisme, pensent que cela expliquerait certaines des particularités hématologiques de la thalassémie. L'érythroblastose dérive de l'incapacité de la rate à s'opposer au passage des éléments immatures dans la circulation; puisque l'hypersplénisme donne naissance à la sphérocytose, l'hypofonctionnement favoriserait la leptocytose.

Quoi qu'il en soit, il n'est pas encore possible d'expliquer cette augmentation du volume de la rate dénuée d'hyper-activité hémolytique, d'autant plus qu'il existe un hyposplénisme évident. On sera peut-être en mesure d'éclaircir la pathogénie de cette splénomégalie quand on aura plus de renseignements sur les fonctions de la rate normale.

Il est intéressant de noter que l'anatomie pathologique de la rate dans la thalassémie est caractérisée par une importante congestion de la pulpe rouge et une fibrose d'autant plus mar-

quée qu'il s'agit d'une forme plus ancienne, et, enfin par la présence de nombreux foyers d'érythropoïèse.

B) HEPATOMEGALIE

L'hypertrophie du foie est une conséquence de l'hyperhémolyse et du surmenage excréteur auquel l'organe est soumis du fait de l'énorme destruction globulaire. Les conditions de nutrition défectueuse de la glande, liées à l'anémie chronique, joueraient aussi un rôle.

Les auteurs algérois (PORTIER, Mme MUSSINI-MONTPPELLIER, CABANNES et MASSONNAT, en 1954) pensent que le foie serait le siège de l'anomalie initiale tenant sous sa dépendance la perturbation de l'érythropoïèse. « La tare pourrait être une dyshépatie de la période embryonnaire génétiquement transmissible et susceptible d'altérer ou de fragiliser les tissus sanguino-formateurs et parfois les gaines de myéline par un trouble métabolique ou vitaminique voisin de celui que l'on connaît dans l'anémie pernicieuse. » Cependant, jusqu'à présent, on n'a pas pu prouver que le foie à l'état normal possède une fonction réglant la maturation des différents tissus et en particulier les tissus érythropoïétiques.

Pour CODOUNIS, à côté de sa fonction de neutralisation et d'élimination des substances toxiques, fixant les déchets hématiques après les crises hémolytiques, le foie dans la thalassémie reprendrait son travail érythropoïétique fœtal pour seconder la moelle osseuse et le système réticulo-endothélial fatigués; rappelons que cette hypothèse a également été émise par BRUMPT.

C) MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Certains auteurs pensent que les lésions myocardiques seraient l'expression d'une atteinte mésenchymateuse embryonnaire. LÉONE et BASCIU, sans l'affirmer formellement, invoquent comme argument l'absence de parallélisme entre la gravité de l'anémie et les signes cardiaques. Mais il faut remarquer que les manifestations cardiaques ne se rencontrent pas dans toutes les formes de la thalassémie. Seule la forme majeure en présente et encore faut-il qu'elle soit suffisamment prolongée. Ceci justifie la théorie qui suppose que la cardiomégalie est déterminée par l'anémie chronique, hypothèse confirmée par l'existence des manifestations cardiaques déclenchées par les anémies chroniques comme l'ankylostomose, par exemple.

D) SYNDROMES NEURO-HEMOLYTIQUES

Contrairement aux signes cardiaques, on ne peut pas attribuer la cause des troubles nerveux à l'anémie chronique; car l'absence de proportionnalité entre l'importance de l'anémie, la présence et la gravité des signes nerveux est ici évidente : en particulier les syndromes neuro-hémolytiques ont été observés surtout dans la thalassémie mineure. GIRAUD, CAZAL et LATOUR, ayant observé, dans une même famille, des cas de thalassémie mineure alternés avec des cas de dégénérescence spino-cérébelleuse, pensent que les altérations sanguines et neurologiques ne présentent aucun lien de dépendance entre elles, mais « qu'elles sont dues à des caractères génétiques très voisins, sans doute identiques, et affectés à un support commun, et de ce fait transmis simultanément ».

E) MANIFESTATIONS OSSEUSES

Certains auteurs pensent que les lésions osseuses seraient dues à un trouble du mésenchyme embryonnaire qui, provoquant l'hyperplasie médullaire primitive, détruit secondairement l'os par le moyen d'une grande activité phagocytaire; cette activité perfore la corticale et irrite le périoste qui répond par un processus atténué d'ossification amorphe.

Pour d'autres, il s'agit d'une malformation congénitale, probablement mésenchymateuse. Cette malformation serait conditionnée par le gène thalassémique qui agit à la fois sur les fonctions hématopoïétiques et le squelette.

WHIPPLE et BRADFORD accusent un trouble général endocrinien ou métabolique.

PEROSA et VITERLO croient que l'hyperbilirubinémie déclenche un mécanisme physiologique qui excite les éléments médullaires de la série rouge, provoquant une hyperplasie qui, finalement, crée, par ostéoporose, l'espace médullaire nécessaire à son développement.

Pour NAITANA, la cause essentielle est l'exagération des fonctions médullaires, d'autant plus qu'elles se produisent sur une moelle hyperplastique de l'os infantile extraordinairement malléable et en pleine évolution. Cet auteur n'a pas nié pour cela la possibilité d'une intervention d'un facteur général de stimulation.

Cette dernière hypothèse paraît plus logique du fait que, dans la drépanocytose maligne et quelquefois dans la maladie de

Minkowski-Chauffard, on retrouve des lésions osseuses identiques. D'autre part on a toujours observé que les manifestations osseuses sont toujours secondaires aux modifications sanguines, et elles s'aggravent d'une façon progressive proportionnellement à l'intensité et à l'ancienneté des signes hématologiques. L'image en « poils de brosse » s'accentue avec l'évolution de la maladie.

Notons enfin un autre argument en faveur de l'hypothèse considérant les altérations osseuses comme secondaires aux perturbations de l'hématopoïèse et en dépendant : il existe des formes graves, rapidement mortelles, de thalassémie chez les nourrissons sans aucun signe osseux ; ces formes évoluent vers la mort avec une rapidité exceptionnelle sans laisser le temps aux manifestations osseuses de se constituer. Or, s'il existait un gène thalassémique déterminant une perturbation mésenchymateuse entraînant à la fois des altérations hématologiques et osseuses, ces dernières devraient se manifester parallèlement aux signes sanguins.

F) ASPECT MONGOLIQUE DU FACIÈS

Cette déformation particulière du faciès est attribuée par certains auteurs aux altérations osseuses. Bien que celles-ci puissent en partie expliquer la déformation des os crâniens, elles ne justifient pas l'épicanthus et l'obliquité de la fente palpébrale de dehors en dedans donnant au visage du malade l'aspect typique d'un Sino-Mongol.

CAMINOPÉTROS, en 1937, dans ses enquêtes familiales autour des malades thalassémiques, a trouvé des ascendants chinois. Il n'a pas voulu croire que c'était une pure coïncidence et il a avancé l'hypothèse d'une relation étroite entre l'aspect mongolique du sujet atteint de thalassémie et l'étiologie de l'affection. Cet auteur pensait que les grandes invasions mongoles auraient répandu l'hémopathie en Méditerranée.

L'origine sino-mongole de la thalassémie en Asie est aussi étudiée par L.C. BRUMPT. Cet auteur observe des cas de thalassémie au Nord-Vietnam chez un Tho, minorité ethnique plus ou moins sinisée, et dans une famille vietnamienne. Rappelons que le Vietnamien représente un rameau de la race jaune, et dans un anémie de Cooley observée chez un Vietnamien, il est difficile d'analyser les particularités du faciès mongolique. D'autre part, les conditions de guerre rendaient difficiles, entre 1952-1954, les enquêtes familiales et anthropologiques. D'après son expérience hématologique au Nord-Vietnam, L.C. BRUMPT pense

que la race vietnamienne est indemne de thalassémie, et que l'apport de cette anomalie est en liaison avec un métissage chinois.

Au Cambodge, il a trouvé des conditions plus favorables pour ses enquêtes.

- a) Parce que les deux races cambodgienne et chinoise sont totalement différentes et que le métissage est facile à déceler.
- b) Parce que, du fait du régime politique libéral du pays, les Cambodgiens n'ont aucune raison de dissimuler leur parenté chinoise, ce qui n'est pas toujours le cas dans les autres pays du Sud-Est asiatique.
- c) Parce que le métissage chinois ne remonte qu'à quelques siècles, vers le XIV^e environ ; il s'est intensifié durant la période post-angkorienne. Ainsi les caractères somatiques et le faciès chinois ont été moins dilués qu'en Méditerranée où l'apport sino-mongol a dû être beaucoup plus ancien.

L.C. BRUMPT a toujours trouvé en Asie la confirmation de cette théorie. En particulier à Pondichéry, dans une population purement dravidienne, il n'a jamais pu déceler le gène de thalassémie sur 1.000 examens de sang.

Le Chinois semble avoir eu, en Asie, le même rôle disséminateur que le Grec en Méditerranée. Mais Chinois et Grecs ont probablement été eux-mêmes atteints par l'hémopathie à l'occasion des grandes invasions mongoles. De nouvelles recherches sont nécessaires en Chine et en Russie afin d'obtenir la confirmation de cette théorie.

Il est intéressant de noter que d'autres faits nous permettent d'écarter le rapport de cause à effet entre les altérations osseuses et l'aspect mongolique du faciès des malades : les signes osseux qui ne sont pas le monopole de l'anémie méditerranéenne se rencontrent aussi de façon constante dans bien d'autres anémies hémolytiques, en particulier la drépanocytose. Elles ne donnent cependant guère cet aspect mongolique du faciès au malade.

On peut s'étonner qu'aucun des auteurs ayant étudié la thalassémie, si fréquente dans le Sud-Est asiatique, n'ait noté l'importance de l'ascendance chinoise. Ceci est dû au fait que le faciès mongolique est inconstant comme symptôme. En effet, à côté des cas où ce signe existe, chez les homozygotes, nous avons vu qu'il est des cas beaucoup plus nombreux d'associations avec

l'hémoglobinosé E. Or, dans ces derniers cas, l'hétérozygotie thalassémique explique le caractère atténué du faciès mongolique puisque l'ascendance chinoise n'est apportée que par un seul des deux parents.

CONCLUSION

La pathogénie de la thalassémie se résume en ceci : au cours de la maladie de Cooley à l'état hétérozygote, on ne trouve pas d'Hb fœtale ou pseudo-fœtale. On peut donc en conclure que la formation de cette dernière Hb n'est pas le fait primitif dans la thalassémie. C'est un fait secondaire : le foie et la rate peuvent jouer un rôle de vicariance dans la formation de l'Hb, la moelle osseuse étant débordée; mais de même que chez le fœtus ces organes forment des hématies chargées d'Hb fœtale. Le taux d'Hb fœtale est parallèle à l'importance de l'hépatosplénomégalie et à la gravité de la maladie.

La splénectomie diminue passagèrement le taux d'Hb F qui remonte ensuite sans doute par suppléance hépatique.

Les faits peuvent se schématiser comme suit :

- a) Incapacité de la molécule protoporphyrrique à incorporer l'ion ferreux, d'où : pas de synthèse de l'Hb.
- b) Hématies fragiles ou du moins à longévité diminuée.
- c) Effort exagéré compensateur de la moelle osseuse prenant la place des tissus osseux, d'où : ostéoporose.
- d) Dans une seconde période de décompensation de la moelle osseuse, le foie et la rate subissent une métaplasie érythro-myéloïde et jouent un rôle vicariant, mais fabriquent de l'Hb F.

Ici le foie et la rate sont érythropoïétiques et non macrophagiques, comme dans l'ictère hémolytique.

CHAPITRE VI

ÉTUDE GÉNÉTIQUE

Le caractère familial de l'anémie méditerranéenne est évident depuis les premières observations de Cooley. Cet auteur a même pu affirmer sa nature constitutionnelle. Mais quand l'hypothèse de l'hérédité fut posée, la tare fut tout d'abord considérée comme récessive.

L'éventualité génétique contraire a été envisagée seulement après les constatations faites successivement par ANGELINI en 1935, CAMINOPÉTROS en 1938, GATTO en 1942, WINTROBE en 1942, DAMESHEK en 1943, SMITH en 1943, montrant l'existence, chez des parents et des frères apparemment sains, des sujets atteints de thalassémie, des anomalies érythrocytaires, ou tout au moins une résistance globulaire augmentée.

Puis VALENTINE et NEEL, en 1944 et 1947, après avoir étudié une statistique d'après tous les cas décrits dans la littérature, exposent de façon claire la théorie génétique actuellement admise.

La thalassémie est une affection héréditaire qui se transmet comme un caractère dominant suivant la loi de Mendel. La gravité des manifestations varie d'après la constitution génétique du sujet à l'égard de la tare. La forme mineure de la thalassémie résulte de l'état hétérozygote d'un gène, qui, à l'état homozygote, donne la forme majeure.

Théoriquement, si un thalassémique mineur est marié à un conjoint sain, il doit transmettre la tare à l'état d'hétérozygotie à 50 % de ses descendants. Si les deux conjoints sont porteurs de thalassémie mineure, 25 % de leurs enfants présenteront l'état homozygote, 50 % l'état hétérozygote et 25 % seront sains.

SILVESTRONI et BIANCO, ayant étudié d'une manière indirecte certaines familles, ont pu vérifier l'exactitude de la théorie dans ces deux éventualités.

Pour la première, ils ont effectué deux groupes de recherches : l'une avec 225 familles groupant 817 enfants, où ils ont pu affirmer que de tels mariages donnent naissance à 50 % de descendants porteurs du gène, l'autre avec 63 familles comportant 182 enfants dont 91 tarés. Les faits constatés par ces auteurs sont à très peu près en accord avec les prévisions théoriques.

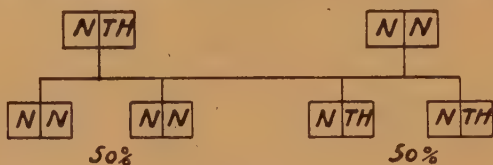


FIGURE 4

Le mariage entre un sujet atteint de thalassémie mineure et un sujet sain donne naissance à des enfants dont 50 % sont atteints de thalassémie mineure.

Pour la deuxième éventualité, ils ont étudié 17 familles où les deux conjoints sont hétérozygotes. Ils ont trouvé, sur 82 enfants, 22 atteints de maladie de Cooley.

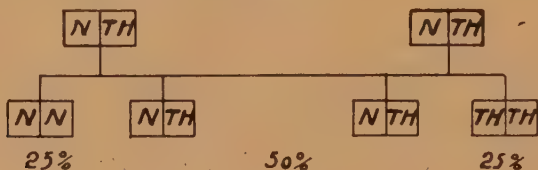


FIGURE 5

Le mariage entre deux conjoints atteints de thalassémie mineure donne naissance à des enfants dont 25 % sont sains, 50 % atteints de thalassémie mineure et 25 % de forme majeure

Théoriquement, le mariage d'un homozygote avec un hétérozygote donne naissance à des enfants dont 50 % devraient présenter une anémie de Cooley, et 50 % une forme hétérozygote thalassémique, tandis que les descendants d'une famille dont les deux parents sont homozygotes, seraient tous atteints de thalassémie majeure. Une autre éventualité peut être également représentée par l'union d'un thalassémique majeur et d'un sujet sain. Dans ce cas, tous les enfants devraient présenter la forme hétérozygote de l'affection.

On n'a jamais pu vérifier l'exactitude de ces trois dernières éventualités, étant donné que l'état homozygote est léthal généralement avant la puberté.

CHAPITRE VII

CONSIDÉRATIONS GÉNÉTIQUES SUR LES HÉMOGLOBINES NORMALES ET PATHOLOGIQUES ET SUR L'HÉMOGLOBINE THALASSÉMIQUE

1° LES GENES DES HEMOGLOBINES ANORMALES SONT DES ALLELES DE CELUI DE L'HEMOGLOBINE A

Le gène responsable de la formation d'une hémoglobine pathologique occupe le même locus que le gène de l'hémoglobine normale sur les chromosomes. Ces gènes constituent un système complexe d'allèles multiples. Un sujet déterminé ne peut posséder que deux de ces gènes et ne peut transmettre qu'un seul d'entre eux.

ITANO a observé, dans le mariage entre sujets hétérozygotes A S et hétérozygotes A C, quatre types de descendants : normaux A A, porteurs A S, porteurs A C et porteurs mixtes S C. D'après ces constatations, on peut considérer les gènes normal, drépanocytaire et hémoglobinique C comme allélomorphes.

Par ailleurs, les caractères de transmission des différentes hémoglobinoses démontrent toujours que les gènes des hémoglobines pathologiques sont des allèles entre eux et à l'égard de l'hémoglobine adulte normale.

La proportion d'hémoglobine varie suivant les formes d'hémoglobinose. Elle remplace entièrement l'hémoglobine A dans l'état homozygote. Dans le cas de double-hétérozygotie, pour deux hémoglobines pathologiques différentes, l'hémoglobine normale est complètement remplacée par un mélange des deux hémoglobines pathologiques en cause. Enfin, l'hémoglobine pathologique est toujours associée à l'hémoglobine normale dans l'hémoglobinose simple, à l'état hétérozygote.

2° DIFFERENCE D'EXPRESSIVITE DES GENES DES HEMOGLOBINES

Dans le cas d'hémoglobinoase simple, à l'état hétérozygote, les proportions respectives de l'hémoglobine A et de l'hémoglobine pathologique peuvent être différentes d'un cas à l'autre.

ITANO, en 1953, a émis une hypothèse sur l'élaboration quantitative d'hémoglobine normale. Il a pu constater que dans le trait drépanocytaire, de même que dans la tare hémoglobinique C à l'état hétérozygote, le pourcentage d'hémoglobine pathologique est variable dans des limites assez larges, toujours inférieur à 50 % du mélange (25 à 40 %), tandis que dans l'association drépanocytose - hémoglobine C, la proportion de chacune des deux hémoglobines est sensiblement égale. Le rapport

$$\frac{\text{Hb A}}{\text{Hb S}}$$

chez un hétérozygote drépanocytaire ne varie pas d'une manière absolument irrégulière d'un cas à l'autre. Il peut prendre trois valeurs différentes : 3, 1,9 et 1,4.

A partir de ces données, ITANO pense que l'élaboration de l'hémoglobine A est conditionnée par un système de gènes A d'expressivité différente au nombre de trois qu'il désigne sous le nom : A³, A^{1,9}, A^{1,4}. Ces trois expressivités du gène A contrôlent le pouvoir d'hémoglobinogénèse qui va en augmentant de A^{1,4} à A³. Chez les hétérozygotes, la proportion de l'hémoglobine normale dépend donc de l'expressivité du gène A dont il est détenteur.

Une confirmation de cette hypothèse a été fournie à ITANO par l'étude des hétérozygotes appartenant à une même famille. Comme il l'avait prévu, il n'a jamais observé que deux génotypes. En effet, si nous envisageons les parents A A et A S par exemple, avec le maximum de divergence des gènes A, ils seront, A¹ A² et A³ S. Les hétérozygotes issus de cette union ne pourront être que A¹ S ou A² S. Le résultat est le même si les parents sont tous deux A S.

Une confirmation de cette hypothèse a été fournie à ITANO par l'étude des hétérozygotes appartenant à une même famille. Comme il l'avait prévu, il n'a jamais observé que deux génotypes. En effet, si nous envisageons les parents A A et A S par exemple, avec le maximum de divergence des gènes A, ils seront, A¹ A² et A³ S. Les hétérozygotes issus de cette union ne pourront être que A¹ S ou A² S. Le résultat est le même si les parents sont tous deux A S.

3° LE GENE THALASSEMIQUE N'EST PAS UN ALLELE DU GENE DES HEMOGLOBINES

L'étude des enfants issus de sujets atteints de thalasso-drépanocytose a permis de prouver que le gène thalassémique n'est pas un allèle de celui des hémoglobines.

SILVESTRONI et BIANCO, en 1952, étudiant une famille où le père était normal et la mère thalasso-drépanocytaire, ont observé un enfant thalasso-drépanocytaire. Si les deux gènes étaient alléomorphes, 50 % des enfants seraient hétérozygotes A - thalassémiques et 50 % hétérozygotes A S, mais il ne pourrait exister de double-hétérozygotes S - thalassémiques (fig. 6).

Le schéma (fig. 7) justifie, au contraire, pleinement l'existence de la double-hétérozygotie observée par SILVESTRONI et BIANCO.

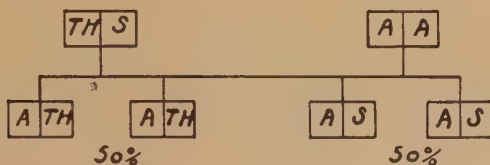


FIGURE 6

Si le gène thalassémique et le gène drépanocytaire étaient des allèles entre eux, le mariage d'un thalasso-drépanocytaire et d'un conjoint normal donnerait naissance à des enfants dont 50 % sont porteurs du trait drépanocytaire et 50 % de thalassémie mineure

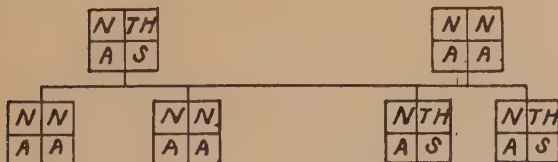


FIGURE 7

La naissance des enfants eux-mêmes thalasso-drépanocytaires démontre que le gène drépanocytaire et le gène thalassémique ne sont pas des allèles. Les enfants malades héritent, de leurs parents tarés, les deux caractères siégeant sur des chromosomes ou sur des locus différents

Etudiant une autre famille où le père était thalasso-drépanocytaire et la mère thalassémique, les mêmes auteurs ont trouvé un enfant porteur du trait drépanocytaire et un enfant normal.

Or, si les deux gènes pathologiques étaient des allèles, il ne pourrait exister aucun descendant sain ainsi que le montrent les schémas ci-dessous (fig. 8 et 9).



FIGURE 8

Si les gènes pathologiques étaient des allèles, tous les enfants seraient tarés

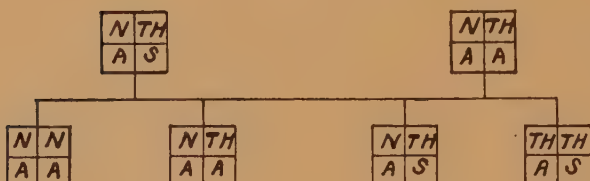


FIGURE 9

L'existence d'un enfant sain prouve que le gène drépanocytaire et le gène thalassémique ne sont pas allélomorphes

Une autre remarque très intéressante vient encore appuyer les constatations de SILVESTRONI et de BIANCO. C'est que, dans la thalassémie majeure, l'hémoglobine fœtale se trouve toujours accompagnée d'hémoglobine normale A. Si le gène thalassémique était allélomorphe du gène de l'hémoglobine A, l'hémoglobine F se substituerait complètement à l'hémoglobine A et, dans ces conditions, il n'y aurait pas d'hémoglobine adulte normale dans l'état homozygote, comme c'est le cas dans les hémoglobinoses à l'état homozygote.

4° ACTION DU GENE THALASSEMIQUE

L'action du gène thalassémique ne se manifeste pas par la formation d'une hémoglobine anormale, mais, comme nous

l'avons déjà dit, par le freinage de la formation de l'hémoglobine A, et peut-être même par un freinage général de l'hématopoïèse.

RICH, en 1957, pense que le gène thalassémique n'agirait pas en faisant apparaître l'hémoglobine fœtale. D'après lui, la reprise de l'hémoglobinogénèse fœtale n'est qu'une action compensatrice et secondaire à l'inhibition de la synthèse de l'hémoglobine A par le gène thalassémique. Et, dans ces conditions, chaque individu posséderait, indépendamment de celui de l'hémoglobine A, un gène d'hémoglobine F, qui demeure à l'état latent chez la plupart des sujets adultes.

Le pourcentage de l'hémoglobine F est à peu près insignifiant dans la thalassémie mineure, parce qu'à l'état hétérozygote, le gène thalassémique n'a qu'un pouvoir freinateur de la synthèse de A, très modéré. Or, si les gènes de l'hémoglobine adulte normale possèdent une forte expressivité, le blocage exercé par le gène thalassémique sera inefficace.

La théorie d'ITANO, exposée plus haut, peut donner lieu à une hypothèse : puisque le gène thalassémique n'est pas un allèle des gènes des hémoglobines, les quatre gènes d'hémoglobine A des parents peuvent se répartir entre A 1,4, A 1,9, A 3 et les enfants pourront présenter six combinaisons d'expressivité différentes. Ces combinaisons multiples constitueraient un des éléments conditionnant l'aspect de gravité extrêmement variable présenté par la thalassémie à l'état hétérozygote et même à l'état homozygote.

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT

I. — TRAITEMENT MEDICAL

A) TRANSFUSION

Jusqu'ici, aucune thérapeutique efficace contre la thalassémie n'a été retenue. Cependant, il paraît que les transfusions de sang, bien que d'effet purement transitoire, seraient, d'après ORSINI, nécessaires pour permettre une survie prolongée et une existence acceptable pour les malades. Le taux des globules rouges et d'hémoglobine ne peut être maintenu aussi proche que possible de la normale que grâce à la répétition fréquente des transfusions dont le nombre et le volume varient suivant les cas. En général, on les pratique quotidiennement ou tous les deux jours tant que le chiffre normal des hématies et de l'hémoglobine n'est pas atteint. Les séries de transfusion sont dictées par l'héмограмme. L'intervalle entre deux séries est d'environ deux mois.

A la clinique médicale de Marseille, on a pu maintenir en vie plusieurs années, dans des conditions satisfaisantes, des malades atteints de thalassémie, en les convoquant systématiquement pour une série de transfusions tous les deux mois.

Il est bien évident que les parents du malade ne peuvent pas être donneurs, étant donné que leurs globules rouges sont déjà eux-mêmes génétiquement altérés.

L'emploi des globules rouges déplasmatisés semble avoir l'avantage d'agir plus rapidement.

Il est utile de noter que les transfusions répétées ne sont pas sans danger pour le malade. D'une part, les réactions transfusionnelles ne sont pas exceptionnelles malgré les précautions

prises. D'autre part, l'hémochromatose est particulièrement à redouter d'autant plus que chez les thalassémiques, la sidérémie est déjà augmentée.

Au cours de leurs études des 32 cas de thalassémie - Hb E, en Thaïlande, CHERNOFF, MINNICH et SUPA NA-NAKORN ont constaté qu'en général cette dernière association semble avoir nécessité moins de transfusions que la thalassémie pure. Cependant, ces mêmes auteurs ont émis une réserve sur cette constatation, étant donné les conditions difficiles et irrégulières dans lesquelles s'effectuent les transfusions en Thaïlande. En effet, la quantité de sang nécessaire pour les transfusions est limitée, et seuls les cas sévères en bénéficient de façon régulière. Mais les auteurs ont tout de même remarqué que, chez un certain nombre d'enfants atteints de syndrome sévère de thalassémie - Hb E, il apparaît nettement que la nécessité des transfusions est moindre que dans la thalassémie homozygote de même gravité.

D'après SMITH, SCHULMAN et leurs collaborateurs, pour le traitement de l'anémie de Cooley, les transfusions sanguines auraient un effet inhibiteur sur l'érythropoïèse et la synthèse de l'hémoglobine F.

B) MALARIATHERAPIE

La malariathérapie a été parfois préconisée dans l'anémie de Cooley. Le paludisme stimule les réactions érythropoïétiques et l'évolution du paludisme semble bénigne chez les thalassémiques. Ils seraient peut-être moins réceptifs que les sujets normaux, ainsi que nous l'avons dit à propos de l'essai de CHATTERJEE.

II. — TRAITEMENT CHIRURGICAL

SPLENECTOMIE

La rate est érythroblastique. La splénectomie est donc moins logique *a priori* que dans l'ictère hémolytique où la rate est macrophagique.

D'après certains auteurs, la splénectomie serait aussi capable de donner des résultats appréciables en particulier sur l'état général. Si l'on admet la possibilité de nanisme splénique, après l'opération le développement somatique semble reprendre progressivement son évolution.

MINNICH et ses collaborateurs ont noté, chez les thalassémiques étudiés en Thaïlande, que la splénectomie est bénéfique chez un certain nombre de malades. La nécessité des transfusions devient moins impérieuse et l'anémie ne s'aggrave pas pour autant. Parmi les cas observés, 3 malades ont été splénectomisés avant leur observation, aucun d'eux n'a exigé de transfusion depuis l'opération. Deux semblent avoir quelques améliorations quant au taux des globules rouges et d'hémoglobine et le plus jeune semble avoir repris son développement normal.

En général, la splénectomie est indiquée dans le cas de rate volumineuse.

III. — INDICATIONS THERAPEUTIQUES

En milieu tropical, les anémies ont souvent des causes associées. Il est important, dans un cas d'anémie de Cooley, de corriger tous les facteurs additionnels par un traitement symptomatique approprié.

L.C. BRUMPT relate l'histoire d'un petit malade cambodgien qui présentait spontanément, aux dires de sa mère, une faim élective pour les aliments carnés. L'hospitalisation et un régime riche en protéines permirent de corriger l'hypoprotéinémie; les cheveux qui étaient fins et décolorés reprirent leur aspect normal, tandis que l'état général s'améliorait.

Il n'est pas exceptionnel, au Cambodge, que la thalassémie soit associée à l'ankylostomose, parasitose courante des pays tropicaux; dans ce cas, il faut débarrasser le malade de cette cause aggravant l'anémie, par l'emploi des vermifuges.

D'autres affections plus graves peuvent compliquer l'anémie de Cooley et hâter la mort du sujet : par exemple la tuberculose, les infections respiratoires. Ces maladies doivent donc être dépistées et traitées énergiquement.

La vitamine B 12, l'acide folique, la méthionine doivent, pour les mêmes raisons, être administrés; ils peuvent donner des améliorations. Le traitement martial est illogique chez ces sujets hypersidérémiques. Certes, on ne fera pas d'injections de médicaments ferreux, mais les sels ferreux à petites doses, administrés par la bouche, améliorent parfois certains malades.

Il est bien entendu qu'on ne peut pas attendre de ces traitements symptomatiques la guérison de la thalassémie. Néan-

moins, certaines améliorations partielles sont escomptables. Or, la moindre amélioration dans cette maladie chronique a un effet psychologique considérable.

L'organisme s'adapte de façon étonnante aux anémies chroniques d'installation très lente. Il convient de régler l'activité des sujets sur la tolérance de leur anémie.

La splénectomie peut être tentée si la rate est volumineuse et si les fonctions hépatiques sont satisfaisantes.

Les transfusions restent indiquées, surtout à la période de décompensation de l'hémopathie lorsque la splénectomie n'a pas apporté d'améliorations.

CHAPITRE IX

PROPHYLAXIE

La thalassémie, nous l'avons vu, est une maladie au-dessus des ressources thérapeutiques.

Il faut essayer de la prévenir et ceci constitue un problème d'eugénique très important.

En Italie, dans les régions où la thalassémie est fréquente comme le Delta du Pô et la Sicile, il a été créé des dispensaires de dépistage. Ceci a pour but de prévenir les unions d'hétérozygotes thalassémiques génératrices d'enfants homozygotes voués à une vie lamentable et à une mort prématurée.

Bien entendu, ces grands problèmes d'eugénique se heurtent à certaines convictions religieuses ou philosophiques.

Le médecin doit néanmoins envisager le problème dans toute son ampleur.

Au Cambodge, la thalassémie est beaucoup moins fréquente que dans certaines îles de la Méditerranée orientale et le calcul des probabilités montre que les chances d'homozygotie sont assez minimes.

Par contre, le gène thalassémique reste un danger infiniment grave dans le Sud-Est asiatique à cause de la fréquence de l'hémoglobine E. Au Cambodge, un sujet sur trois est porteur hétérozygote ou homozygote d'hémoglobinoase E et la thalassémie associée devient grave, même à l'état hétérozygote.

Le dépistage de la thalassémie est donc indispensable.

PROGRAMME DE DEPISTAGE

En prenant comme point de départ un cas de thalassémie, une enquête sera menée comme s'il s'agissait d'un problème d'épidémiologie. Elle doit porter sur la famille pour vérifier l'origine chinoise. Puis, on essayera d'établir la fréquence par ville, par province et par région. On se rend dans les villages, où l'école communale est l'endroit de choix pour le dépistage systématique, et l'on verra que les cas sont plus nombreux dans les régions où le métissage sino-cambodgien est important : par exemple, les bords du Mékong où les Chinois sont attirés par les cultures de berges (tabac, coton, maïs), les environs de Kampot, par les plantations de poivrier.

Il faut adopter, pour les enquêtes rurales, des procédés simples de laboratoire. L.C. BRUMPT propose :

- un étalement de sang :
mesurer le diamètre moyen des hématies à l'aide d'un hémodiffractomètre de Tzanck et Bessis : pour alimenter la source lumineuse, on peut utiliser une pile ou un accumulateur d'automobile;
 - une lame colorée :
rechercher au microscope l'aspect « absurde » de la poïkilocytose;
rechercher la résistance globulaire en utilisant un nombre limité de tubes (par exemple, trois tubes contenant des solutions hypotoniques, l'une à 3 ‰, 2,5 ‰ et 2 ‰) en prenant une goutte de sang au bout du doigt.
-

CONCLUSIONS

La thalassémie est un trouble de la synthèse de l'hémoglobine transmis génétiquement selon le type mendélien dominant.

L'état homozygote réalise l'anémie de Cooley apparaissant dans l'enfance, caractérisée par une anémie érythroblastique, microcytique et hypochrome, de l'ostéoporose, une splénomégalie et une évolution fatale.

Le faciès mongolique des malades est un symptôme qui a été trop négligé depuis la description initiale : il n'est pas secondaire à l'anémie, mais constitue un rappel des caractères somatiques ancestraux.

Quant au nom de thalassémie, il ne rend plus compte de la distribution géographique de la maladie qui est extrêmement répandue en Asie.

Si les Grecs et les Turcs ont dispersé l'hémopathie en Méditerranée, ce sont les Chinois qui l'ont diffusée dans l'Océan Indien. En réalité, la mutation originelle a dû apparaître dans un foyer asiatique initial. Les faits historiques rendent vraisemblable le rôle des Mongols dans la dispersion de la thalassémie de la Méditerranée à la Chine.

Au Cambodge, la thalassémie est fréquente et a toujours été sans exception observée chez des Sino-Cambodgiens.

Il en existe deux formes :

— La première est la thalassémie homozygote conforme aux descriptions classiques y compris le faciès mongolique.

— La seconde est la thalassémie à l'état hétérozygote associée à l'hémoglobinoase E ; les symptômes sont à peu près identiques, mais l'évolution est un peu moins grave. Le faciès mongolique est atténué car un seul des parents du malade est de descendance chinoise. C'est la raison pour laquelle la signification anthropologique de la thalassémie a été méconnue en Asie.

La double-hétérozygotie thalassémie - Hb E réalise cliniquement la maladie de Cooley et biologiquement une formule électrophorétique E F simulant l'homozygotie E E alors que l'enquête familiale permettait d'attendre A E ou A E F. Tout se passe comme si le gène thalassémique inhibait complètement la formation de l'hémoglobine normale.

La gravité de l'interférence des deux gènes pathologiques et son importance sociale s'imposent si l'on considère la fréquence de l'hémoglobinoase E au Cambodge : un sujet sur trois en est porteur à l'état homo ou hétérozygote.

Le gène thalassémique est heureusement moins fréquent et c'est lui qu'il convient de dépister pour réaliser la prophylaxie de cette grave hémopathie constitutionnelle et familiale.

Le médecin doit s'engager délibérément dans une action d'eugénique d'une grande importance pour le Cambodge et toute l'Asie des Moussons, une des régions les plus peuplées du globe où coexistent les deux grandes races austro-asiatique et chinoise.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
GALLIARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ASTALDI (G.), GALLO (V.), TOLENTINO (P.). — Ricerce sulla genesi della micro-eritrocitosi. Studio eritrometrico comparativo degli eritroblast normale e del morbo di Cooley. (*Policl. Inf.*, 1947, 15, 5, 193.)
- ASTALDI (G.), MORI (C.), TOLENTINO (P.). — Indice mitotico e isogramma cariocinetico. (*Policl. Inf.*, 1948, 16, 164.)
- ASTALDI (G.), TOLENTINO (P.), INVERNIZZI (P.). — Ricerce sulla genesi della micro-eritrocitosi. Studio eritroblastomico sui genitori della malattia di Cooley. (*Minerva Ped.*, 1950, 2, 8, 361.)
- ASTALDI (G.). — The affect of various agents on the thematuration of erythroblasta. (*III^e Congr. Soc. Intern. d'Hémat.*, 1950.)
- ASTALDI (G.), TOLENTINO (P.), SACHETTI (C.). — Etude sur la biologie de l'érythroblaste dans la thalassémie mineure. (*Rev. Hémat.*, 1951, 6, 2, 57.)
- La thalassémie (morbo di Cooley). (*Tipografia del libro*, Pavia, 1951.)
 - Untersuchungen, überdie Biologie des erythroblasten in der thalassä major. (*Helv. Ped. Acta*, 1951, 6, 1, 50.)
 - Recherches sur la formation et l'élimination des érythrocytes dans la thalassémie minime. (*Acta Hematol.*, 1951, 5, 5, 270.)
- ASTALDI (G.), INVERNIZZI (P.). — Valutazione quantitativa degli asincronismi di maturazione nucleocitoplasmatica delle cellule midolari. (*Ricerche sugli eritroblasti della talassemia.*) (*Haematologica*, 1951, 36, 11, 967.)
- ASTALDI (G.), TOLENTINO (P.). — Physiopathologie et clinique de la thalassémie. (*Le Sang*, 1952, 23, 6, 453.)
- BESSIS (M.) et BRETON-GORIUS (J.). — Etudes au microscope électronique des granulations ferrugineuses des érythrocytes normaux et pathologiques. Anémies hémolytiques. Hemoglobinoses. Saturisme. (*Rev. Hémat.*, 1957, 12, 1, p. 43-63.)
- BREUR (M.), DE VRIES (A.), PEKET (L.) et MATHOT (Y.). — Une anomalie électrophorétique de l'Hb non décrite jusqu'ici dans différents désordres hémolytiques congénitaux. (*Le Sang*, 1957, n° 4, pp. 323-324.)

- BRUMPT (L.C.). — A propos de l'anémie de Cooley, thalassémie ou sinémie? (*Bull. de l'Acad. Nat. de Méd.*, 1955, n° 19 et 20, p. 333.)
- BRUMPT (L.C.), DE TRAVERSE (P.M.), COQUELET (M.L.). — Interaction entre hémoglobine E et trait thalassémique au Cambodge. (*C. R. Sic. Biol.*, 1956, T. 150, p. 147.)
- Détection des dystrophies globulaires et des hémoglobines anormales. (*Ann. de Biol. Clin.*, 1957, n° 11-12.)
- BRUMPT (L.C.), DE TRAVERSE (P.M.), BRUMPT (V.) et COQUELET (M.L.). — L'hémoglobine E des Cambodgiens et ses conséquences. (*C. R. Acad. Sc.*, 1957, T. 244, pp. 496-499.)
- CAMINOPÉTROS (J.). — Anémie érythroblastique considérée comme idiopathique des races méditerranéennes. L'anémie des mangeurs de terre. (*Soc. Méd. d'Athènes*, 10 nov. 1935.)
- Recherche sur l'anémie érythroblastique infantile des peuples de la Méditerranée orientale. La transmission héréditaire de la maladie. (*Ann Méd.*, février 1938, T. 43, n° 2, 104.)
- Recherche sur l'anémie érythroblastique des peuples de la Méditerranée orientale. Une étude nosologique. (*Ann. Méd.*, 1938, 43, n° 1, 5.)
- A propos de nouvelles acquisitions de laboratoire dans l'anémie érythroblastique. (*Soc. Méd. d'Athènes*, 14 nov. 1936.)
- CAZAL (P.). — Essai sur la pathogénie des anémies méditerranéennes : rôle fondamental de la platischizocytose. Leur place parmi les anémies hémolytiques constitutionnelles. (*Le Sang*, 1951, 22, 8, 619.)
- CEPPELLINI (R.). — L'hémoglobine normale A2. Variations quantitatives chez les sujets normaux et thalassémiques. (*La Transf. del Sangue*, 1956, T. 1, p. 1.)
- CHINI (V.). — Criteri di classificazione e sistemazione clinica delle (sindromi) anatomologiche Méditerranée). (*Progr. Med.*, 1948, 4, 1, 1.)
- Etude clinique des syndromes hématologiques méditerranéens. (*Le Sang*, 1948, 19, 6, 348.)
- CHINI (V.), MALAGUZZI-VALERI (C.). — Mediterranean haematologie syndromes. (*Blood, J. Hemat.*, 1949, 4, 9, 989.)
- CHINI (V.), PEROSA (L.), PUTIGNANO (T.), BINI (L.). — I caratteri dell'emoglobina di tipo fetale del morbo di Cooley non risultano identici a quelli dell'emoglobina del feto. (*Journ. Bioch. Ital-Franco-Helvétique*, avril 1954.)
- CODOUNIS et MOSCHOLITIS. — Les cas limites des différentes formes des anémies hémolytiques constitutionnelles. (*Acad. Nat. Méd.*, juillet 1954.)
- COOLEY (T.B.), WITWER (E.R.) and PEARL LEE. — Anemia in children with splenomegaly and peculiar bone changes. (*Trans. Amer. Ped. Soc.*, 1925, and *Amer. J. Dis. Child.*, sept 1927, pp. 347-363.)

- CHOREMIS (C.), ZANNOS (L.), DENDAKI (C.). — Alkali-resistant haemoglobin in thalassaemia. (*V^e Congr. Int. Transf. Sang.*, 1954.)
- CORNIL (A.-M.). — Contribution à l'étude de l'Hb alcalino-résistante dans la thalassémie. (*Thèse*, Marseille, 1954.)
- DAMESHEK (W.). — « Target cell » anemia. Anemia erythroblastic type Cooley's erythroblastic anemia. (*Am. J. M. Sc.*, 1940, 200, 445.)
- Familial mediterranean target and oval cell syndrome. (*Bull. New Engl. Med. Center*, 1942, 4, 67.)
- Mediterranean target-oval cell syndromes. (*Am. J. M. Sc.*, 1943, 205, 643.)
- DAVISON (Ch.) et WECHSLER (I.S.). — Erythroblastic (Cooley's anemia and neurologic complications status dysmyelinatus). (*Am. J. Dis. of Child.*, août 1939, 2, 362.)
- DERRIEN (Y.), LAURENT (G.), RAYNAUD (J.) et ROCHE (J.). — Etude comparée des fractions alcalino-résistantes de l'Hb des nouveau-nés, des sicklamiques et des thalassémiques. (*V^e Congr. Int. Transf. Sang.*, 1954.)
- DERRIEN (Y.), LAURENT (G.) et RAYNAUD (J.). — Etude comparée des courbes de relargage et d'électrophorèse des fractions alcalino-résistantes de l'Hb humaine (nouveau-né, sicklamiques, thalassémiques). (*Journ. Bioch. Italo-Franco-Helvétique*, avril 1954.)
- DERRIEN (Y.), LAURENT (G.) et BORGOMANO (M.). — Sur une hémoglobine accompagnant l'Hb de l'homme adulte normal et sa concentration dans la fraction alcalino-résistante isolée de cette dernière. (*C. R. Acad. Sc.*, 1956, T. 242, n° 11, p. 1538.)
- FORNARA et SCHIAVINI (Novare). — Paludisme et thalassémie. (*Comm. XIII^e Congr. des Péd. de Langue Française*, Alger, 7-9 mai 1951.)
- FRONTALI (G.) et STEGAGNO (G.A.). — Durée de vie du globule rouge dans la thalassémie. (*Helv. Paed. Acta*, 1951, 6, 4, 271.)
- FRONTALI (G.). — Vues récentes sur l'anémie méditerranéenne. (*Sem. Hôp. Paris*, 1951, 27, 1, 209.)
- GATTO (I.). — Forme ed ereditaria della Talassemia. (*Polycl. Inf.*, 1948, 16, 5, 236.)
- Sulla ereditarietà della malattia di Cooley. (*Minerva Med.*, 1948, 1, 7, 194.)
- Genetica della Talassemia e della drepanocytosis. (*III^e Congr. Int. d'Ingen. Med. Mediterr.*, 1951.)
- Talassemia and Drepanocytosis : their form and genetic. (*Acta Genet. Med. Gemell*, 1953, 2, 1.)
- GATTO (I.) et VALENTINE (L.). — Talassemia minima. (*La Pediatria*, 1953, 5, 6.)
- GAJDOS (A.). — Les Hb anormales au cours de certaines anémies. (*Le Sang*, 1953, 24, 2, 185.)

- GIRAUD (G.), CAZAL (P.) et LATOUR (H.). — A propos des syndromes neuro-hémolytiques. Etude d'une famille présentant la juxtaposition et la transmission alternante par filiation des syndromes spino-cérébelleux et hémolytiques méditerranéens. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Paris*, 1950, 66, 13, 600.)
- GROWLEY (M.F.), MC SORLEY (J.G.A.), AKSOY (M.) et LEHMANN (H.). — The demonstration of a Hb E like compound in some cases of thalassemia. (*Vox Sanguinis*, 1957, vol. 2, n° 1, pp. 53-59.)
- HAMILTON (H.E.), SHEETS (R.F.) et DE GOWIN (P.J.). — Studies with inagglutinable erythrocytes counts. Analysis of mechanism of Cooley's anemia. (*J. Clin. Invest.* 1950, 29, 6, 714.)
- ITANO (H.A.). — Human Haemoglobin. (*Science*, 1953, 117, 89.)
— Qualitative and quantitative control of haemoglobin adult synthesis. A multiple allele hypothesis. (*Am. J. Human. Genetics*, 1953, 5, 1, 34.)
- KAPLAN (E.) et ZUELZER (W.W.). — Erythrocyte survival studied in childhood. I : Methods and general observation. II : Studies in mediterranean anaemia. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1950, 36, 4, 511.)
- KUNKEL (H.G.) et WALLENIUS (G.). — New Hb in normal blood. (*Science*, 1955, T. 7, 350.)
- LEONE (A.) et BASCIU (A.). — Modificazioni cardiache nella malattia di Cooley. Loro importanza patogenetica e diagnostica. (Studio clinico radiologico, elettrocardiografico.) (*Ann. Ital. Ped.*, 1951, 4, 1, 1.)
- LEONARDI (G.), CARCASSI (V.), DETTORI (A.G.) et PINO (S.). — Raffronto dei valori emocitometrici e delle resistenze globulari osmotiche in vari sindromi e indagini sulla frequenza di particolari alterazioni ematologiche nella popolazione sarda. (*Policl.*, 1948, 55, 9, 188.)
- LIQUORI (A.M.). — Presence of foetal haemoglobin in Cooley's anaemia. (*Nature*, 1951, 167, 4.249, 950.)
- LIQUORI (A.M.) et BERTINOTTI (F.). — Ricerche chimico-fisiche sull'emo globina del morbo di Cooley. (*Ric. Sc.*, 1951, 21, 7, 1, 200.)
- MAGGIONI (G.), ASCENZI (A.). — Morbo di Cooley. (Abruzzini, édit., Roma, 1948.)
- MARMONT (A.), BIANCHI (V.). — Mediterranean anaemia : clinical and haematological finding and pathogenic studies in the milder form of the disease. (*Acta Haematol.*, 1948, 1, 1, 4.)
- MARMONT (A.) et BIANCHI (V.). — La frammentazione globulare (schistomicrocitosi) nell'anemia di Cooley e il suo valore nella patogenesi della anemia typo R.G.M. (*Progr. Med.*, 1948, 3, 20, 606.)
— Ulteriori ricerche sulla frammentazione eritrocitaria (schistocritosi) nell'anemia di Cooley e il suo valore nella patogenesi della stessa. (*Haematologica*, 1948, 31, 6, 623.)

- L'anemia mediterranea. Prospettive patogenetiche. (*Minerva Med.*, 1948, 2, 33, 138.)
- L'azione del violetto vitale sui fenomeni aritroblastici nell'anemia mediterranea. (*Bol. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1948, 24, 5, 609.)
- MINNICH (V.), CHERNOFF (Amoz L.) et SUPA NA-NAKORN et collab. — Studie on hemoglobin E. (*The Journ. Lab. Clin. Med.*, 1956, 47, 3, pp. 455-490.)
- NAITANA (S.). — Les altérations squelettiques au cours de la maladie de Cooley. (*Archivo di Patologia e clinica medica*, 1952, vol. 30, fasc. 3, pp. 159-194.)
- ORSINI (A.), BADETTI (L.) et TONI (G.), etc... — Nosologie, étiologie et pathogénie des thalassémies. (*Arch. Fr. Ped.*, 1956, 13, 3, 320-328.)
- PAULING (L.), ITANO (H.A.), SINGER (S.J.) et WELLS (I.C.). — Sick cell anemia a molecular disease. (*Science*, 1949, 110, 543.)
- PAULING (L.). — Abnormality of hemoglobin molecules in hereditary hemolytic anemia. (*Harvey lecture*, 1954, 49, 216.)
- PEHU (M.), NOVE-JOSSERAND (L.) et NOËL (R.). — Erythroblastose type Cooley (anémie méditerranéenne) observée tout récemment (nov. 1935) à Lyon chez deux sœurs nées de parents sardes. (*Bull. de l'Acad. de Méd. Paris*, 9 avril 1935, T. 113, pp. 462-467.)
- PEROSA (L.). — I globuli rossi a bersaglio e il loro significato. (*Haematologica*, 1945, 23, 13.)
- Il metabolismo del fe e la dissociazione ipocromia-ipersideremia nelle sindromi emopatiche Mediterranée Considerazioni patogenetiche. (*Rif. Med.*, 1949, 63, 34, 807.)
- PEROSA (L.) et PUTIGNANO (T.). — Globuli rossi a bersaglio nelle malaria. (*Bol. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1946, 22, 6, 641.)
- PEROSA (L.) et COGNETTI (S.). — Ulteriori osservazioni sui globuli rossi bersaglio. (*Progr. Med.*, 1949, 5, 9, 278.)
- PIZON (P.). — Manifestations osseuses dans la maladie de Cooley. (*Pr. Med.*, 1953, 61, 20 418.)
- PORTIER (A.), NATTER (S.), GARRE (H.) et MASSONAT (J.). — Thalassémie et syndromes neuro-hémolytiques. (*Pr. Med.*, 1952, 60, 33, 725.)
- PORTIER (A.), MUSSINIE-MONTPPELLIER, CABANNES (R.) et MASSONAT (J.). — Les manifestations hépatiques de la thalassémie. (*Algérie Méd.*, 1952, 58, 2, 117.)
- POWEL (V.N.), RODARTE (J.G.) et NEEL (J.V.). — The occurence in a family of sicilian ancestry of the trait, for both sickling and thalassemia. (*Blood*, 1950, 5, 887.)
- PUTIGNANO (T.) et DONATO (L.F.). — La resistenza emoglobinica nella malattia di Cooley e forme affini. (*Bol. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1948, 24, 3, 277.)

- PUTIGNANO (T.) et MARTINO (T.). — Sulla resistenza emoglobinica agli alcali e agli acidi negli individui sani neonati nel morbo di Cooley e sindromi affini e in variati condizioni morboze. (*Progr. Med.*, 1951, 7, 14, 429.)
- RICH (A.). — Studie on the haemoglobin of Cooley's anaemia and Cooley's trait. (*Proc. Nat. Acad. Sc. US*, Washington, 1952, 38, 187.)
- RIETTI (F.). — 25 anni di studi sull'anemia emolitica con aumentata resistenza globulare. (*Progr. Med.*, 1950, 6, 11, 384.)
— Vecchio e nuovo in tema di anemia emolitica con resistenza globulaire aumentata. (*G. Clin. Med.*, 1951, 32, 1, 1.)
- RIETTI (J.V.). — Ictère hémolytique à type macrocytaire avec résistance augmentée. (*Le Sang*, 1950, 21, 3, 195.)
- SILVESTRONI (E.) et BIANCO (I.). — Recherches cliniques, génétiques et hématologiques sur la maladie microcytique constitutionnelle et la maladie de Cooley. (*Haematologica*, 1948, 31, n° 2, pp. 134-190.)
— Aspect génétique de l'anémie à cellules falciformes et de la maladie microdrépanocytaire. (*Blood*, avril 1952, 7, n° 4, 429-435.)
— New data on microdrepanocytic anemia. (*Blood*, 1955, 10, n° 6.)
- SINGER (K.), CHERNOFF (A.I.) et SINGER (L.). — Studie of abnormal hemoglobins. I : Their demonstrations in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. II : Their identifications by means of the method of fractional denaturations. (*Blood*, 1951, 6, 413-429.)
- SINGER (K.). — Hereditary hemolytic disorders associated with abnormal hemoglobins. (*Am. J. Med.*, 1955, 18, 633.)
- SMITH (C.H.). — Familial blood studie in cases of mediterranean (Cooley's anemia). Diagnostic of the trait or the disease. (*Am. J. Dis. Child.*, 1943, 65, 681.)
- SOK-HEANG SUN. — L'Hb E au Cambodge. (*Thèse*, Paris, 1958.)
- STRANSKY (E.). — Hemoglobin E. (*Brit. Med. Journal*, 1956, vol. 1, 1300-1301.)
- STRAUSS (M.B.) et DALAND (G.A.). — Familial microcytic anemia. Observations on 6 cases of a blood disorders in an italian family. (*Am. J. M. Sc.*, 1941, 201, 30.)
- STURGEON (P.), ITANO (H.A.) et VALENTINE (W.N.). — Chronic thermolytic anemia associated with thalassemia and sickling trait. (*Blood*, 1952, T. 7, p. 350.)
- TOLENTINO (P.) et GALLO (V.). — Studio sulla soglia emolitica dei globuli rossi : nota 6 la distribuzione di frequenza della soglia emolitica nella talassemia major. (*Minerva, Ped.*, 1950, 2, 12, 584.)
- TOLENTINO (P.). — Elaborazione di un methodo quantitativo per le studio della fragilità meccanica degli eritrociti. (*Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1950, 26, 251.)

- Prime osservazioni sulla fragilità meccanica degli eritrociti di soggetti normali e talassemici. (*Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1950, 26, 252.)
- Mechanical fragility of thalassaemic. (*Nature*, 1951, 167, 4.257, 905.)
- TRAVERSE (P.M. DE), COQUELET (M.L.) et BRUMPT (L.C.). — Présence, variation et signification d'une hémoglobine « lente » à pH 9,2 chez le sujet normal et l'hétérozygote thalassémique. (*Sc. de Biol.*, séance du 11 janvier 1958.)
- TRAVERSE (P.M. DE) et COQUELET (M.L.). — Les hémoglobines anormales et leurs associations (détection, caractères biologiques, incidences anthropologiques). (*Rev. du Praticien*, 1958, T. VIII, n° 1, pp. 69-82.)
- VALENTINE (W.N.) et NEEL (J.V.). — Hematological and genetic study of the transmission of thalassemia. (*Arch. Int. Med.*, 1944, 74, 185.)
- A statistical study of the haematologic variables in subjects with thalassaemia minor. (*Am. J. Med. Sc.*, 1948, 215, 4, 456.)
- VECCHIO (F.). — Sur le comportement électrophorétique de l'hémoglobine dans l'anémie méditerranéenne. Note II. Thalassémie mineure. (*Pediatria*, 1953, 61, 11-12, 863-871.)
- L'anomalia emoglobinica dell' anemia mediterranea. Caratteristiche chimiche, biologiche ed elettroforetiche. (*Journ. Bioch. Italo-Franco-Helv.*, 1954.)
- Hb fetale et Hb anormale des anémies méditerranéennes. (*Rapp. V^e Congr. Int. Transf. Sang.*, 1954.)
- Emoglobina alcali-resistente della anemia mediterranea emoglobina fetale ed normale. Studio comparativo elettroforetico. (*XXIII^e Congr. Ital. Ped.*, 1954.)
- VECCHIO (F.) et BARBAGALLO (E.). — Ricerche serologiche sul portere antigene di talunitipi di emoglobina umana normali e patologici. L'emoglobina dell'anemia di Cooley e dell'anemia drepanocitica. (*Pediatria*, 1950, 58, 7, 481.)
- VELASCO-BLANCO (L.) et FUKS (D.). — Consideratione sobre un nuevo caso de anemia eritroblastica en un lactante de 6 meses. (*Arch. Am. Med.*, 1933 T. 9, pp. 65-70.)
- VELASCO-BLANCO (L.), COPELLO (O.) et ECHEGARAY. — Anemia eritroblastica de Cooley. (*Arch. Am. Med.*, 1932, T. 8, p. 36.)
- WIPPLE (G.H.) and BRADFORD (W.L.). — Racial or familial anemia of children associated with fundamental disturbance of bone in pigment metabolism (Cooley-von Jaksch). (*Am. J. Dis. Child.*, 1932, T. 44, pp. 336-365.)
- WINTROBE (M.M.), MATTHEWS (E.), POLLOCK (R.) and DOBYNS (B.M.). — A familial hemopoietic disorder in italian adolescents and adults. (*J.A.M.A.*, 1940, 114, 1.530.)
- WINTROBE (M.M.). — Clinical hematology. (Lee and Febiger, Philadelphia, 1942.)

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Historique	1
CHAPITRE II. — Etude clinique	6
— <i>Thalassémie majeure</i>	6
— <i>Thalassémie mineure</i>	15
— <i>Associations morbides</i>	17
— <i>Interaction entre la thalassémie et l'hémoglobine E</i>	18
— <i>Chimiothérapie chez les thalassémiques</i>	23
— <i>Favisme et thalassémie</i>	24
CHAPITRE III. — Diagnostic	25
CHAPITRE IV. — Evolution et pronostic	28
CHAPITRE V. — Pathogénie	29
CHAPITRE VI. — Etude génétique	43
CHAPITRE VII. — Considérations génétiques sur les hémoglobines normales et pathologiques et sur l'hémoglobine thalassémique..	45
CHAPITRE VIII. — Traitement	50
CHAPITRE IX. — Prophylaxie	54
CONCLUSIONS	57
BIBLIOGRAPHIE	59

